

**STEREOCHEMIE VON KATIONISCHEN
ALKYLVERSCHIEBUNGEN**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Karin Loosen

aus Duisburg

Bochum 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546403_0045

**STEREOCHEMIE VON KATIONISCHEN
ALKYLVERSCHIEBUNGEN**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Karin Loosen

aus Duisburg

Bochum 1979



Berichterstatter : Prof. Dr. W. Kirmse
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. R. Roth
Tag der mündlichen Prüfung: 6. Februar 1979

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1977 bis September 1978 am Lehrstuhl für organische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum ausgeführt.

Herrn Professor Dr. W. Kirmse danke ich recht herzlich für die Unterstützung und wissenschaftliche Anleitung bei der Durchführung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einführung	1
1.1. Carbokationen als Ordnungsprinzip	1
1.2. Desaminierungsreaktionen	2
1.3. Stereochemischer Verlauf von kationischen Alkylverschiebungen	3
2. Aufgabenstellung	7
3. Reaktionen und Ergebnisse	7
3.1. Desaminierung von 2-Ethyl-1-methylbutylamin (<u>8</u>)	7
3.1.1. Synthese von (-)(R)- <u>8</u>	7
3.1.2. Synthese von [1-D]- <u>8</u>	8
3.1.3. Synthese von [2-D]- <u>8</u>	9
3.1.4. Desaminierung von (-)(R)- <u>8</u> , [1-D]- <u>8</u> und [2-D]- <u>8</u>	11
3.1.4.1. Produktverteilung	11
3.1.4.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen	12
3.1.4.3. Deuteriumverteilung der Desaminierungsprodukte von [1-D]- <u>8</u>	13
3.1.4.4. Deuteriumverteilung der Desaminierungsprodukte von [2-D]- <u>8</u>	16
3.1.5. Diskussion der Ergebnisse	18
3.2. Desaminierung von (+)(R)-2-Methyl-1-pentylamin (<u>35</u>)	28
3.2.1. Synthese von (+)(R)- <u>35</u>	28
3.2.2. Desaminierung von (+)(R)- <u>35</u>	30
3.2.2.1. Produktverteilung	30
3.2.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen	32
3.2.3. Diskussion der Ergebnisse	33
3.3. Desaminierung von (-)(S)-2-Phenyl-1-propylamin (<u>56</u>)	37
3.3.1. Synthese von (-)(S)- <u>56</u>	37
3.3.2. Desaminierung von (-)(S)- <u>56</u>	38
3.3.2.1. Produktverteilung	38
3.3.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen	41
3.3.3. Diskussion der Ergebnisse	42
3.4. Desaminierung von (+)(S)-2-Phenyl-1-butylamin (72)	44
3.4.1. Synthese von (+)(S)- <u>72</u>	44
3.4.2. Desaminierung von (+)(S)- <u>72</u>	46
3.4.2.1. Produktverteilung	46
3.4.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen	47
3.4.3. Diskussion der Ergebnisse	49
3.5. Desaminierung von (-)(S)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butylamin (<u>96</u>)	51

3.5.1.	Synthese von $(-)(S)\text{-}\underline{\underline{96}}$	51
3.5.2.	Desaminierung von $(-)(S)\text{-}\underline{\underline{96}}$	53
3.5.2.1.	Produktverteilung	53
3.5.2.2.	Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen	56
3.5.3.	Diskussion der Ergebnisse	59
4.	Abschließende Zusammenfassung	62

Experimenteller Teil

5.	Geräte und Betriebsbedingungen	64
6.	Synthesen und Umsetzungen zu 3.1	66
6.1.	$(-)(R)\text{-}2\text{-Ethyl-1-methylbutylamin}$, $(-)(R)\text{-}\underline{\underline{8}}$	66
6.2.	$[1\text{-D}]\text{-}2\text{-Ethyl-1-methylbutylamin}$, $[1\text{-D}]\text{-}\underline{\underline{8}}$	72
6.3.	$[2\text{-D}]\text{-}2\text{-Ethyl-1-methylbutylamin}$, $[2\text{-D}]\text{-}\underline{\underline{8}}$	75
6.4.	Desaminierungen	78
6.4.1.	Allgemeine Durchführung	78
6.4.2.	$(-)(R)\text{-}\underline{\underline{8}}$	79
6.4.3.	$[1\text{-D}]\text{-}\underline{\underline{8}}$ und $[2\text{-D}]\text{-}\underline{\underline{8}}$	82
6.5.	Darstellung der Vergleichssubstanzen	83
7.	Synthesen und Umsetzungen zu 3.2	85
7.1.	$(+)(R)\text{-}2\text{-Methyl-1-pentylamin}$, $(+)(R)\text{-}\underline{\underline{35}}$	85
7.2.	Desaminierungen	88
7.3.	Darstellung der Vergleichssubstanzen	90
8.	Synthesen und Umsetzungen zu 3.3	92
8.1.	$(-)(S)\text{-}2\text{-Phenyl-1-propylamin}$, $(-)(S)\text{-}\underline{\underline{56}}$	92
8.2.	Desaminierung	96
8.3.	Darstellung der Vergleichssubstanzen	98
9.	Synthesen und Umsetzungen zu 3.4	99
9.1.	$(+)(S)\text{-}2\text{-Phenyl-1-butylamin}$, $(+)(S)\text{-}\underline{\underline{72}}$	99
9.2.	Desaminierungen	101
9.3.	Darstellung der Vergleichssubstanzen	103
10.	Synthesen und Umsetzungen zu 3.5	105
10.1.	$(-)(S)\text{-}3,3\text{-Dimethyl-2-phenyl-1-butylamin}$, $(-)(S)\text{-}\underline{\underline{96}}$	105
10.2.	Desaminierungen	110
10.3.	Darstellung der Vergleichssubstanzen	112
11.	Methoden zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit	116
11.1.	Darstellung optisch aktiver Reagentien	116
11.2.	Umsetzung zu den diastereomeren Estern bzw. Amiden	118
12.	Literaturverzeichnis	119

1. Einführung

1.1. Carbokationen als Ordnungsprinzip

Chemische Reaktionen können nur dann eine verbreitete Anwendung in der synthetischen organischen Chemie finden, wenn Reaktionsweise und Produktbildung zum großen Teil voraussehbar sind.

Die erfolgreiche Lenkung einer Reaktion ist oft durch Kenntnis der Zwischenstufen und damit des Ortes der potentiellen Verzweigung des Reaktionsgeschehens zu erreichen. Einer großen Vielfalt von Reaktionen steht eine kleine Anzahl von Zwischenstufen gegenüber, die sich somit als wertvolles Ordnungsprinzip für weite Bereiche der organischen Chemie anbieten.¹⁾

Neben Carbanionen, Radikalen und Carbenen gehören auch Carbokationen zu den reaktiven Zwischenstufen, die heute als gesichert angesehen werden können. Der Nachweis gelang sowohl durch spektroskopische Untersuchungen in supersaurem Medium²⁾³⁾ als auch durch Untersuchungen der Folgeprodukte beispielsweise in Solvolyse- und Desaminierungsreaktionen.⁴⁾

Man unterscheidet heute zwei Klassen von Carbokationen,³⁾

- a) die dreibindigen "klassischen" Carbeniumionen, die ein sp^2 -hybridisiertes, elektronenarmes Kohlenstoffatom besitzen und, wenn sie nicht sterisch gehindert sind, eine ebene Anordnung aller drei Liganden anstreben und
- b) die vier- bzw. fünffach koordinierten "nichtklassischen" Carboniumionen, bei denen die vier- bzw. fünffach koordinierten Kohlenstoffatome über drei Einfachbindungen und eine Zwei-Elektronen-Dreizentrenbindung verknüpft sind.

Die wichtigsten Wege zu aliphatischen Carbokationen sind die Solvolyse von Halogeniden und Sulfonsäureestern und die Desaminierung primärer Amine mit salpetriger Säure, wobei die Regel gilt, daß die Zwischenstufen des Diazoniumion-Zerfalls umlagerungsfreudiger und weniger selektiv sind als die entsprechenden Solvolysereaktionen;⁴⁾ so verläuft z.B. die Desaminierung von β -Arylalkylaminen $\text{PhCR}_1\text{R}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ mit konkurrierender 1,2-Verschiebung aller drei Gruppen am β -C-Atom,⁵⁾⁶⁾ während bei der Solvolyse der analogen Sulfonsäureester nur der Aryl-

rest wandert.⁶⁾⁷⁾ Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens ist der energetisch entschieden günstigere exotherme Zerfall von Diazoniumionen mit einer Aktivierungsenergie von nur 12,5 - 16,5 kJ/Mol⁸⁾ im Vergleich zur Abspaltung der Sulfonatgruppe mit einer Aktivierungsenergie von ungefähr 125 kJ/Mol. Der Diazoniumion-Zerfall bedarf also im Gegensatz zur Dissoziation von Sulfonsäureestern viel weniger der Unterstützung durch Nachbargruppen.

Zur Untersuchung der Stereochemie kationischer Alkylverschiebungen bietet sich daher die Desaminierung primärer aliphatischer Amine als beste Methode an.

1.2. Desaminierungsreaktionen

In der Regel setzt man das Amin in saurer wäßriger Lösung oder in Eisessig bei pH 3-5 um. Dieser pH-Bereich muß eingehalten werden, damit sowohl freies Amin als auch freie salpetrige Säure vorliegen.

Die Kinetik der Nitrosierung ist meist komplex. Man hat sowohl Geschwindigkeitsgesetze des Typs $v = k[\text{RNH}_2][\text{HNO}_2]^2$ wie auch $v = k[\text{RNH}_2][\text{HNO}_2][\text{H}^+]$ beobachtet;⁵⁾⁹⁾ im ersten Fall wird N_2O_3 , im zweiten H_2NO_2^+ als nitrosierendes Agens angesehen.

Tautomerisierung des gebildeten N-Nitrosamins führt zum Diazoniumhydroxid, das unter Protonierung und anschließender Wasserabspaltung in das Diazoniumion übergeht. Obwohl der Stabilitätsunterschied zwischen langlebigen, mesomeriestabilisierten aromatischen und instabilen, "spontan" zerfallenden aliphatischen Diazoniumionen sehr groß ist, müssen aliphatische Diazoniumionen doch als produktbestimmende Zwischenstufe angesehen werden. Denn bei der Zersetzung von 1-Diazobutan in Deuteromethanol fanden Kirmse und Rinkler¹⁰⁾ einen basenkatalysierten H-D-Austausch zum entsprechenden dideuterierten Ether, was eine Diazoniumion-Zwischenstufe mit endlicher Lebensdauer voraussetzt.

Die Konzentration des eingesetzten Amins hat einen entscheidenden Einfluß auf Produktverteilung und stereochemischen Verlauf einer Desaminierungsreaktion.

Protonierte Amine haben als oberflächenaktive Substanzen die Eigenschaft, sich beim Lösen in Wasser an der Oberfläche anzureichern.

Oberhalb einer bestimmten Konzentration, der kritischen Micell-Kon-

zentration (CMC), wird die Gesamtenergie des Systems durch Bildung von Micellen innerhalb der Lösung stärker gesenkt als durch weitere Anreicherung der hydrophoben Alkylreste an der Oberfläche. Die Desaminierungsreaktion oberhalb der CMC wird also bei geeignetem Gegenion in einer viel weniger solvatisierten Umgebung stattfinden. In verdünnter Lösung führt Orientierung des Lösungsmittels auf der Rückseite der Abgangsgruppe bei Direktsubstitution zu Inversion, nach Wasserstoffverschiebung aber zu Retention. Oberhalb der CMC wird die Rückseitenorientierung des Lösungsmittels erschwert, man erwartet also genau entgegengesetzte stereochemische Ergebnisse.¹¹⁾ Bei der Desaminierung von 2-Octylamin fand Moss¹²⁾ für die Direktsubstitution Werte von 24% Inversion unterhalb der CMC bis zu 6% Retention oberhalb der CMC. Kirmse und Rauleder¹¹⁾ gaben für den Ausgangspunkt einer Wasserstoffverschiebung Werte von 23,4% Retention in verdünnter Lösung bis zu 5,4% Inversion oberhalb der CMC an, was die mechanistischen Vorstellungen bestätigte. Besonders stark sind die Micelleffekte bei Gegenionen mit niedriger Hydratationsenthalpie wie ClO_4^- ausgeprägt. Ein Wechsel zu stark hydratisierten Gegenionen wie Cl^- hat ein stärker polares Medium zur Folge; hierbei verläuft die Desaminierung wieder analog zur Reaktion in wäßriger Phase.

1.3. Stereochemischer Verlauf von kationischen Alkylverschiebungen

Kationische Umlagerungen in der Norbornan-Reihe und vielen anderen bicyclischen Systemen verlaufen mit hoher Stereospezifität. Als Ursache wurde σ -Delokalisierung zu verbrückten, "nichtklassischen" Kationen diskutiert,¹⁵⁾ ebenso aber eine durch das bicyclische Molekülgerüst bedingte Selektivität von offenen "klassischen" Kationen¹⁶⁾ als Erklärung angegeben.

Bei acyclischen Systemen fehlt diese durch das bicyclische Molekülgerüst hervorgerufene Stereoselektivität. Man sollte also durch Untersuchung solcher aliphatischer Systeme weitergehende Informationen über die Natur der kationischen Zwischenstufen erhalten.

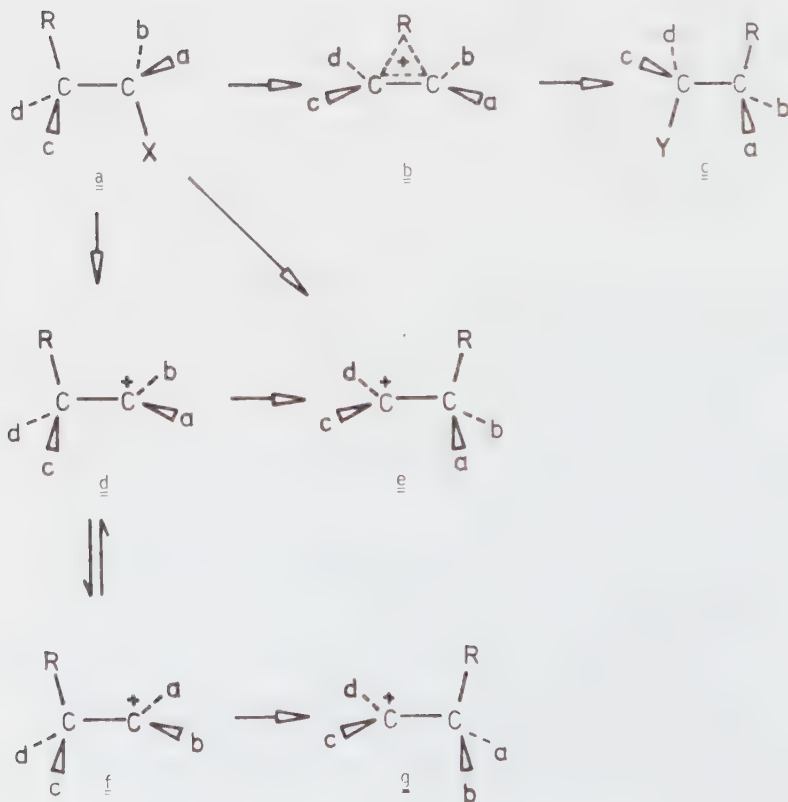
Der stereochemische Verlauf kationischer Umlagerungen läßt sich an drei Stellen des reagierenden Moleküls verfolgen: am Ausgangspunkt der Umlagerung, am Endpunkt und an der wandernden Gruppe selbst.

Zur Untersuchung der Stereochemie der wandernden Gruppe gibt es bis

jetzt nur sehr wenige Arbeiten. Kirmse und Gruber¹³⁾ fanden z.B. bei der Desaminierung von (3S)-2,2,3-Trimethylpentylamin 98% Retention der wandernden Gruppe, was auch für die suprafaciale 1.2-Verschiebung in Carbokationen gefordert wird.¹⁴⁾

Am Endpunkt von Alkyl- und Wasserstoffverschiebungen beobachtet man Inversion, deren Ausmaß mit zunehmender Stabilisierung der positiven Ladung am Endpunkt geringer wird. Die gefundene Inversion am Endpunkt der Umlagerung erscheint verständlich, wenn man eine Beteiligung des

Schema I



wandernden Rests am Ionisierungsschritt annimmt, was zu einem verbrückten Ion $\underline{b}$ oder direkt zum umgelagerten Ion $\underline{e}$ führt. Ist aber die konformative Äquibrierung $\underline{d} \rightleftharpoons \underline{f}$ langsam im Vergleich zur Umlagerung $\underline{d} \rightarrow \underline{e}$, zeigt auch ein offenes Kation überwiegende Inversion am Endpunkt der Umlagerung (Schema I).

Dagegen sollte Betrachtung der Stereochemie am Ausgangspunkt der Umlagerung mehr Aufschluß über die Natur der Zwischenstufe geben. Das verbrückte Ion $\underline{b}$ führt nämlich zu Inversion am Ausgangspunkt und damit zu Produkt $\underline{e}$, während die Stereochemie bei den offenen Ionen nicht definiert ist.¹¹⁾

Stereochemie und Isotopenverteilung, sowohl bei Propylderivaten¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾ wie auch bei längerkettigen Systemen,¹¹⁾²¹⁾²²⁾ sprechen für alkylverbrückte Ionen (protonierte Cyclopropane) $\underline{b}$ als Zwischenstufen, die Protonenverschiebung von Ecke zu Ecke eingehen.

Erste Überlegungen dieser Art wurden von Roberts und Mitarbeitern¹⁷⁾ schon 1952 veröffentlicht. Skell und Starer¹⁸⁾ wie auch Silver¹⁹⁾ gelang 1960 der Nachweis von Cyclopropan, bzw. Dimethylcyclopropan, als Produkt der Desaminierung aliphatischer Amine, was als Hinweis auf protonierte Cyclopropane als Zwischenstufe der Reaktion gewertet werden kann.

Einen klaren Beweis für die Existenz protonierter Cyclopropane brachten die Untersuchungen von Baird und Aboderin,²³⁾ die Cyclopropan mit Dideuteroschwefelsäure behandelten und Deuteriumeinbau im Ring wie auch D-Verteilung auf alle Positionen des gebildeten 1-Propanol fanden.

Für die Struktur der protonierten Cyclopropane findet man in der Literatur drei mögliche Alternativen:



das ecken-



seiten-



und flächenprotonierte Cyclopropan.

Berechnungen nach verschiedenen quantenmechanischen Methoden führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß flächenprotoniertes (face-protonated) Cyclopropan relativ zum 2-Propylkation energetisch sehr ungünstig ist. Man findet hierfür Werte zwischen 370 kJ/Mol mit MINDO/3²⁵⁾ - und 540 kJ/Mol

mit ab initio (6-31G*-Basissatz)²⁴⁾-Verfahren.

Berechnung der Stabilität von seiten- (edge) und ecken- (corner) protonierten Cyclopropanen führte zu unterschiedlichen Ergebnissen: ab initio-Berechnungen mit einem 6-31G*-Basissatz²⁴⁾ ergeben als Reihenfolge für die relative Stabilität der $C_3H_7^+$ -Ionen: 2-Propyl- > eckenprotoniertes > 1-Propyl > seitenprotoniertes Kation; bei MINDO/3-Berechnungen erhält man: 2-Propyl- > seitenprotoniertes > eckenprotoniertes > 1-Propyl-Kation.

Man sieht also, daß es durch quantenmechanische Berechnungen am Stammkörper $C_3H_7^+$ bis heute nicht gelungen ist, Übereinstimmung über die energieärmste Form des protonierten Cyclopropanes zu erzielen.

In kinetischen Arbeiten zeigten Saunders und Mitarbeiter²⁶⁾ durch NMR-Untersuchung aliphatischer Carbokationen in supersaurem Medium, daß als Zwischenstufe von Umlagerungen die eckenprotonierte Cyclopropanform wahrscheinlich ist.

Bevor die bisher durch quantenmechanische Berechnungen und spektroskopische Arbeiten erhaltenen Daten am Stammsystem $C_3H_7^+$ auch auf längerkettige Systeme übertragen werden können, muß zunächst einmal der Einfluß von Alkylsubstituenten²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾ auf die relative Stabilität der verschiedenen kationischen Zwischenstufen genauer untersucht werden. Einige Arbeiten auf diesem Gebiet wurden bereits von Kirmse und Mitarbeitern¹¹⁾ veröffentlicht. Sie fanden bei isoenergetischen Umlagerungen im 3-Methylhexylsystem 100% Inversion am Ausgangspunkt einer Methylverschiebung und 78% Inversion bei einer entsprechenden Ethylumlagerung. Diese hohe Stereospezifität der Umlagerungen wie auch die gefundene überwiegende Retention der Konfiguration für das Direktsubstitutionsprodukt lassen die Bildung alkylverbrückter Carbokationen auch in längerkettigen Systemen wahrscheinlich werden. Als zusätzlicher Beweis können Deuterierungsversuche und die unterschiedliche Stereospezifität der Alkylverschiebungen angeführt werden.

Um endgültig den Charakter der bei carbokationischen Umlagerungen durchlaufenen Zwischenstufen festlegen zu können, müssen noch weitere Untersuchungen, vor allem in längerkettigen aliphatischen Systemen, folgen. Interessant wäre es auch, den Einfluß von unterschiedlichen Alkylsubstituenten auf das Verhalten des Stammkörpers $C_3H_7^+$ beurteilen zu können.

2. Aufgabenstellung

Anhand der Desaminierung geeigneter optisch aktiver oder deuterierter Amine sollte versucht werden, weitere Daten über die Natur der kationischen Zwischenstufen zu erhalten.

Durch Variation der Alkylsubstituenten sollte überprüft werden, ob der gefundene Erhalt der optischen Aktivität bei exothermen Umlagerungen ($1^0 \rightarrow 2^0$ -Kation) auf einer Abschirmung durch den wandernden Alkylrest beruht, oder ob auch hier, zumindest teilweise, ein Verlauf über verbrückte Ionen angenommen werden kann.

3. Reaktionen und Ergebnisse

3.1. Desaminierung von 2-Ethyl-1-methylbutylamin (8)

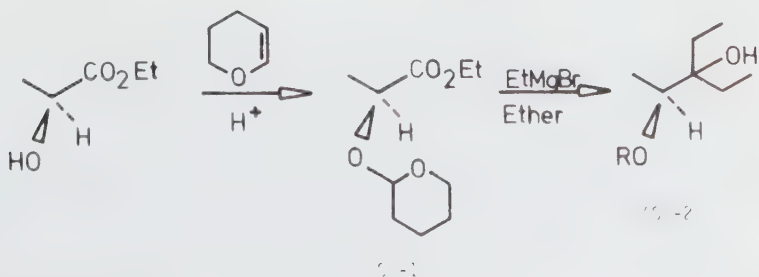
3.1.1. Synthese von (-)(R)-8 ²¹⁾

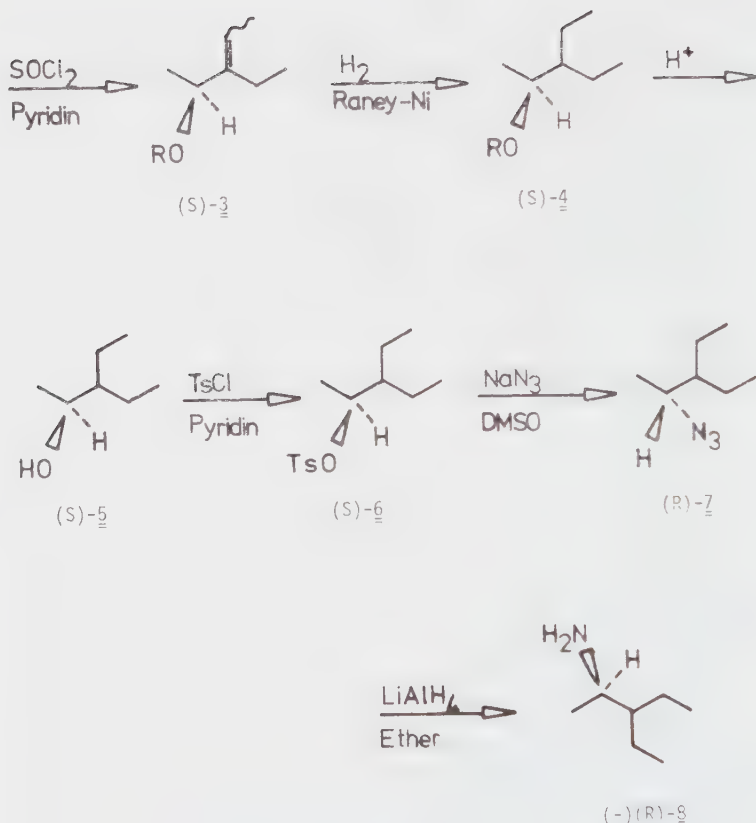
Ausgehend von (-)(S)-Milchsäureethylester wurde die Alkoholfunktion mit 2,3-Dihydro-4H-pyran geschützt (1) und in einer Grignardreaktion 2 gebildet. Wasserabspaltung mit Thionylchlorid ergab 3,¹¹⁾ Hydrierung mit Raney-Nickel führte zu (S)-4. Eine anschließende säurekatalysierte Abspaltung der Pyranylgruppe ergab 5 mit einer optischen Reinheit von 95%.

Man bestimmte die enantiomere Reinheit des Alkohols, indem eine Probe mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid zu den diastereomeren Estern umgesetzt und gaschromatographisch analysiert wurde.

Über das Tosylat 6 erhielt man unter völliger Inversion an C₂ das Azid 7. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether führte zu (-)-8, dem damit die (R)-Konfiguration zukam (Schema II).

Schema II





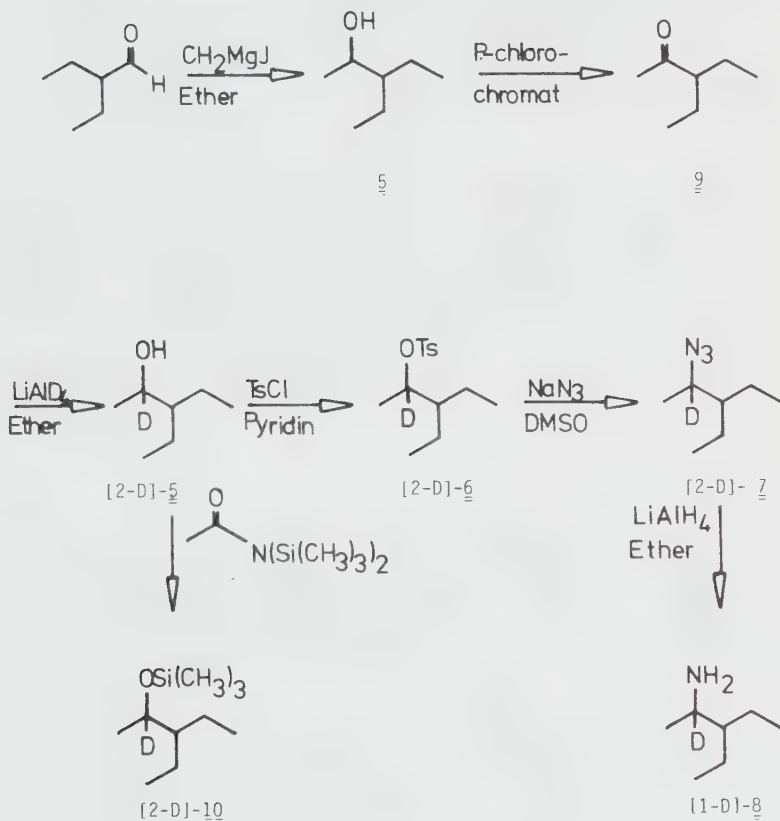
3.1.2. Synthese von [1-D]-8

2-Ethylbutanal wurde durch Grignardreaktion zu optisch inaktivem 5 umgesetzt. Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat zu 9 und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumdeuterid ergaben [2-D]-5.

Über das Tosylat [2-D]-6 und das Azid [2-D]-7 wurde in der üblichen Weise [1-D]-8 erhalten. Der Deuterierungsgrad des Amins wurde auf der Stufe des Alkohols [2-D]-5 über massenspektroskopische Untersuchung des

Silylethers [2-D]-10 bestimmt. Man erhielt 100% D-Einbau.

Schema III



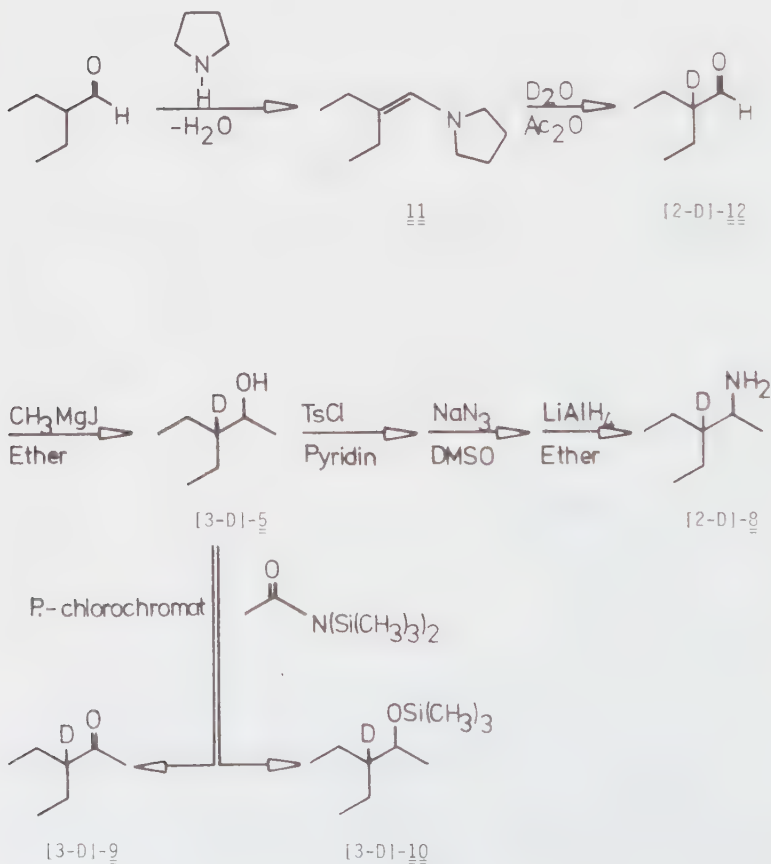
3.1.3. Synthese von [2-D]-8

Aus 2-Ethylbutanal wurde mit Pyrrolidin das Enamin 11 dargestellt, das in einer Hydrolysereaktion mit D_2O und Acetanhydrid [2-D]-2-Ethylbutanal er-

gab. Grignard-Reaktion führte zu [2-D]-5 mit einem über den Silylether 10 bestimmten D-Gehalt von 93,6%. Ein Kontrollversuch zeigte, daß bei Oxidation von [3-D]-5 mit Pyridiniumchlorochromat (siehe 3.1.4.3) kein Verlust des Deuteriumgehaltes eintrat.

Weitere Umsetzung von [3-D]-5 analog 3.1.2 ergab das Amin [2-D]-8.

Schema IV



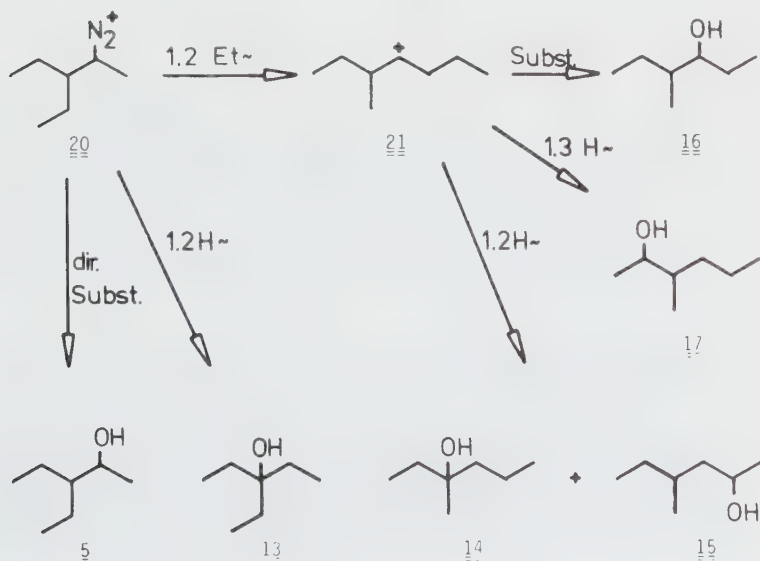
3.1.4. Desaminierung von (-)(R)-8, [1-D]-8 und [2-D]-8

3.1.4.1. Produktverteilung

Die Desaminierungsreaktionen wurden in stark verdünnter Lösung mit einer Anfangskonzentration $c_i = 0,098 \text{ Mol/l}$ durchgeführt, wobei als Lösungsvolumen das Mittel von Reaktionsbeginn und Ende der Reaktion eingesetzt wurde. Im Falle des (-)(R)-8 wurde eine zweite Desaminierung oberhalb der CMC bei $c_i = 1,18 \text{ Mol/l}$ durchgeführt, um so auftretende Micelleffekte beurteilen zu können.

Reaktion und Aufarbeitung der Produkte wurden, wie im präparativen Teil beschrieben, durchgeführt. Die Identifizierung der Alkohole erfolgte durch Vergleich mit authentischen Proben gaschromatographisch oder spektroskopisch. Bei der Reaktion entstandene Olefine wurden nicht weiter untersucht. Zur Berechnung der Produktverteilung wurde die Gesamtfraktion der entstandenen Alkohole gleich 100% gesetzt. (Tabelle I)
Die formale Bildungsweise der Produkte wird in Schema V deutlich:

Schema V



Bei Vergleich der beiden Desaminierungsreaktionen von (-)(R)-8 ($c_i = 0,098 \text{ Mol/l}$ und $c_i = 1,18 \text{ Mol/l}$) fällt der geringe Unterschied bei der Produktverteilung auf. Definitive Aussagen in Bezug auf die Micelleffekte können daher aufgrund der relativ großen Ungenauigkeit der Auswertungsmethode nicht gemacht werden.

Tabelle I

Produkte	Desamin.v.(-)(R)- <u>8</u>		Desamin.v.[1-D]- <u>8</u>	Desamin.v.[2-D]- <u>8</u>
	$c_i = 0,098 \text{m}$	$c_i = 1,18 \text{m}$	$c_i = 0,098 \text{m}$	$c_i = 0,098 \text{m}$
<u>5</u>	27,5	33,5	27,7	28,2
<u>13</u>	44,8%	39,9%	45,6	48,2
<u>14</u>	0,9%	2,7%	1,0	1,0
<u>15</u>	0,1%	0,2%	0,2	0,1
t- <u>16</u> c)	9,9%	8,4%	9,5	9,4
e- <u>16</u>	8,6%	8,7%	8,5	8,6
t- <u>17</u> b)	5,7%	5,0%	4,9	5,6
e- <u>17</u> a)	2,4%	2,7	2,8	2,1

- a) e-17 und 5 konnten nur nach Bildung der entsprechenden 2-Acetoxypropionsäureester getrennt integriert werden. Die in Tabelle I angegebenen Werte sind aus dem Verhältnis der entsprechenden Ester dieser Alkohole berechnet.
- b) In diesem Fall entspricht die threo-Konfiguration dem Enantiomerenpaar (3R,4R)/(3S,4S), die erythro-Konfiguration dem Paar (3R,4S)/(3S,4R).
- c) Hier gilt: threo = (2R,3R)/(2S,3S); erythro = (2R,3S)/(2S,3R).

3.1.4.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen

Zur stereochemischen Untersuchung der Alkohole aus der Desaminierung von (-)(R)-8 wurde die Reaktionslösung durch PGC aufgeteilt. 5 konnte auf diese Weise nicht von t- und e-17 getrennt werden, ebenso mußten t- und e-16 gemeinsam untersucht werden. 13 wurde aufgrund der optischen

Inaktivität nicht weiter bearbeitet, zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit von 14 und 15 war die Ausbeute zu gering.

Die durch PGC erhaltenen Alkoholfraktionen wurden anschließend mit einem Überschuß von 2-Acetoxypropionsäurechlorid verestert und gaschromatographisch auf Kapillarsäulen getrennt. Die Zuordnung der Enantiomerenpaare erfolgte mit Hilfe der in Lit.¹¹⁾ angegebenen Daten.

Die in Tabelle II aufgeführten Werte für den stereochemischen Verlauf der Reaktion wurden unter Berücksichtigung der optischen Reinheit des Amins und des Säurechlorids erhalten.

Tabelle II

Produkte	form. Bildungsweise	Konfig.	enantiomere Reinheit	
			c _i =0,098m	c _i =1,18m
<u>5</u>	dir. Substitution	R	45,6%	51,2%
t- <u>16</u>	1.2 Et ~	(3R,4R)	83,3%	78,3%
e- <u>16</u>	1.2 Et ~	(3S,4R)	84,9%	75,8%
t- <u>17</u>	1.2 Et~/1.3 H~	(2S,3S)	93,3%	98,0%
e- <u>17</u>	1.2 Et~/1.3 H~	(2R,3S)	34,6%	26,9%

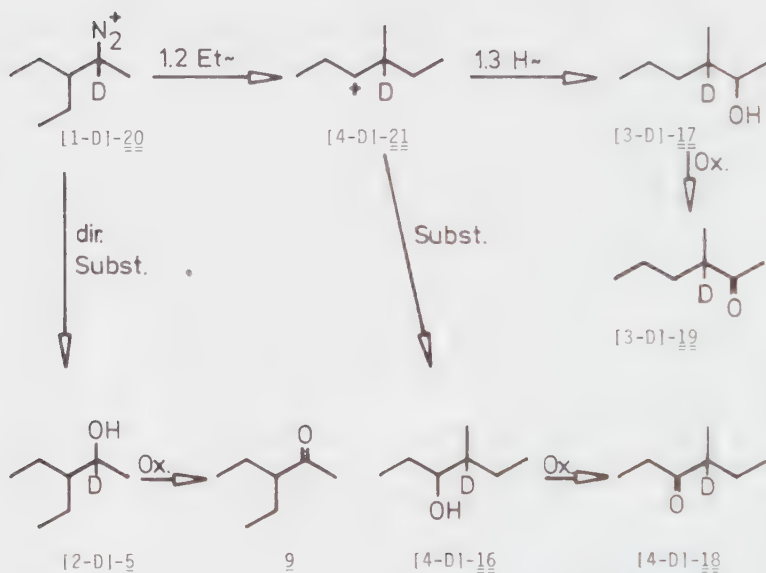
Das Produkt der Direktsubstitution entstand also mit 45,6% Retention. Für t- und e-16, die Produkte einer Ethylwanderung, wurde in verdünnter Lösung 83,3% bzw. 84,9% Inversion gefunden. Die Produkte der formal sich anschließenden 1.3 Wasserstoffverschiebung, t- und e-17, zeigten 93,3% bzw. 34,6% Retention.

3.1.4.3. Deuterium-Verteilung der Desaminierungsprodukte von [1-D]-8

Ziel der Untersuchung dieses Systems war, weitere Daten zur Unterstützung der Ergebnisse aus 3.1.4.2 zu erhalten. Deshalb wurde auf eine Untersuchung der stereochemisch nicht analysierten Alkohole ebenfalls verzichtet. Bei 13 und 14 handelt es sich um tertiäre Alkohole, die nicht oxidiert werden. Die D-Verteilung in den sekundären Alkoholen wurde durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat und Massenspektrometrie der Ketone untersucht. Bei Betrachtung der formalen Umlagerungsmöglichkeiten

des Systems sollte sich folgende Deuteriumverteilung ergeben (Schema VI):

Schema VI



Nach Oxidation der Alkohole zu den entsprechenden Ketonen 9, 18 und 19 erwartet man also: 0% Deuterierung für das Direktsubstitutionsprodukt 9 und je 100% Deuteriumeinbau für das Produkt der Ethylwanderung 18 und das der sich anschließenden 1.3 Wasserstoffverschiebung 19. Den tatsächlichen Deuteriumgehalt der durch PGC abgetrennten Ketone ermittelte man aus mehreren unabhängigen massenspektroskopischen Vermessungen des M^+ -Peaks 114. Hierzu wurden jeweils die Mittelwerte aus acht Spektren des durch Oxidation der Desaminierungsreaktion erhaltenen deuterierten und des entsprechenden undeuterierten Ketons gebildet.

Man erhielt (Tabelle III):

Tabelle III

m/e	rel.Intens.Standard <u>9</u> ^{a)}	rel.Intens. <u>9</u> aus [1-D]- <u>8</u> ^{a)}
114	8443	4430
115	727	874
116	0	71

a) Summe aus acht Messungen, relative Intensität durch Plotter gegeben.

Bei Berücksichtigung der Isotopenkorrektur ergibt sich daraus für den Alkohol der Direktsubstitution:

$$d_0 = 89,4\% \quad \cong \quad [2-D]-\underline{5}$$

$$d_1 = 10,6\% \quad \cong \quad D \text{ in anderen Positionen}$$

Da das Amin [1-D]-8 vollständig deuteriert war, entfällt eine weitere Korrektur.

Ein Kontrollversuch mit [3-D]-5 (siehe 3.1.3) zeigte, daß bei den Oxidationsreaktionen mit Pyridiniumchlorochromat kein Verlust des ursprünglichen Deuteriumgehalts eintrat.

Analoge Untersuchungen für 18 und 19 ergaben:

Tabelle IV

m/e	rel.Int.St. <u>18</u> ^{a)}	rel.Int.d- <u>18</u> ^{a)}	rel.Int.St. <u>19</u> ^{a)}	rel.Int.d- <u>19</u> ^{a)}
114	196,6	1,2	173,1	62,9
115	20,5	181,8	27,2 ^{b)}	152,4
116	0	14,6	0	15,0

a) Mittelwert aus je fünf Messungen, erhalten durch Ausmessen der jeweiligen Peakhöhen.

b) Ein kleinerer (m+1)-Wert konnte für den Standard trotz mehrerer Messungen nicht erhalten werden. Geht man von dem natürlichen Isotopengehalt für C₇ von 7,7% (m+1) aus, so ergibt sich für 3-D-19 ein d₁-Wert von 70,1%, bei Berücksichtigung des (m+1)-Peaks des Standards 19 erhält man 69,6% d₁.

Berechnung der Deuteriumgehalte unter Berücksichtigung der Isotopenkorrektur ergibt für das Ethylwanderungsprodukt:

$$d_0 = 0,7\% \quad \cong \quad [3-D]-16$$

$$d_1 = 99,3\% \quad \cong \quad D \text{ in anderen Positionen}$$

und für das formale Produkt der anschließenden 1.3 Wasserstoffverschiebung:

$$d_0 = 30,4\% \quad \cong \quad [2-D]-17$$

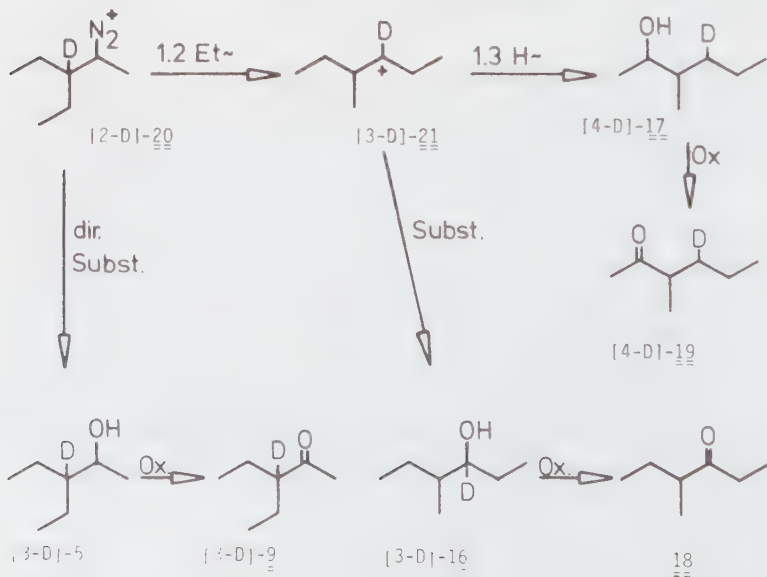
$$d_1 = 69,6\% \quad \cong \quad D \text{ in anderen Positionen}$$

Wäre 17 wirklich das Produkt einer Ethyl- und anschließenden 1.3 Wasserstoffverschiebung, müßte zwangsläufig gleicher Deuteriumgehalt für [4-D]-18 und [3-D]-19 gefunden werden, da bei der Folgeumlagerung das deuterierte Kohlenstoffatom nicht berührt werden sollte (siehe Schema VI).

3.1.4.4. Deuteriumverteilung der Desaminierungsprodukte von [2-D]-8

4-Methyl-3-pentanol (16) kann auch das Produkt einer Ethyl- und anschließenden Methylverschiebung sein. Um diese Umlagerung auszuschließen und damit gleichzeitig die Ethyl- und anschließende 1.3 Wasserstoffverschiebung

Schema VII

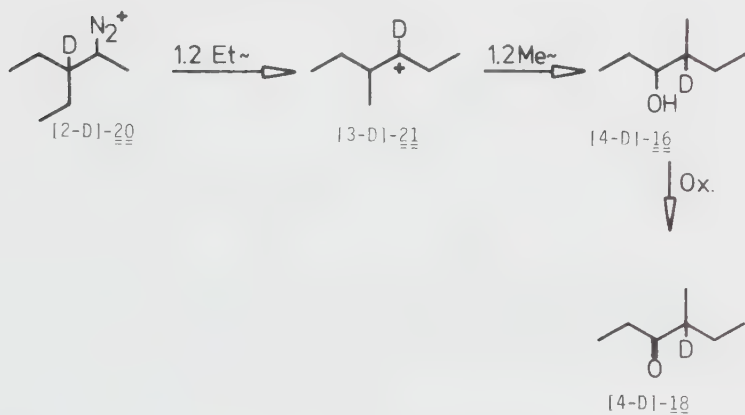


bung unwahrscheinlich zu machen, wurde [2-D]-8 desaminiert.

Schema VII zeigt die zu erwartende Deuteriumverteilung in diesem System.

Man erwartet also für 9 100%, für 18 0% und für 19 wiederum 100% Deuteriumgehalt. Eine an die Ethylwanderung anschließende Methylverschiebung sollte sich durch Deuteriumeinbau in 18 bemerkbar machen (Schema VIII):

Schema VIII:



Die Versuchsbedingungen der Desaminierung von [2-D]-8 waren mit denen der beiden anderen Umsetzungen identisch. Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgte analog 3.1.4.3. Massenspektroskopische Analyse des M^+ -Ions 114 ergab:

Tabelle V

m/e	114	115	116
rel.Intens.Standard <u>9</u> a)	196,7	16,8	0
rel.Intens. <u>9</u> aus [2-D]- <u>8</u> a)	9,1	178,9	13,7

rel.Intens.Standard <u>18</u> a)	192,2	16,4	0
rel.Intens. <u>18</u> aus [2-D]- <u>8</u> a)	184,6	17,9	0
rel.Intens.Standard <u>19</u> a)	202,4	16,1	0
rel.Intens. <u>19</u> aus [2-D]- <u>8</u> a)	13,1	174,6	22,6

a) Mittelwert aus je fünf Messungen, erhalten durch Ausmessen der jeweiligen Peakhöhen.

Berücksichtigt man die natürliche Isotopenzusammensetzung, so ergeben sich folgende Werte:

für 9: $d_0 = 4,9\%$
 $d_1 = 95,1\%$

für 18: $d_0 = 99,1\%$
 $d_1 = 0,9\%$

für 19: $d_0 = 7,1\%$
 $d_1 = 92,9\%$

Beachtet man den Deuterierungsgrad des Ausgangsmaterials [2-D]-8 von 93,6% d_1 , so ergibt sich als endgültiger Wert für den Deuterierungsgrad der einzelnen Ketone:

9: $d_0 = 0 \%$ $d_1 = 100 \%$ (rechnerisch 101,6%)
18: $d_0 = 99,0\%$ $d_1 = 1,0\%$
19: $d_0 = 0,7\%$ $d_1 = 99,3\%$

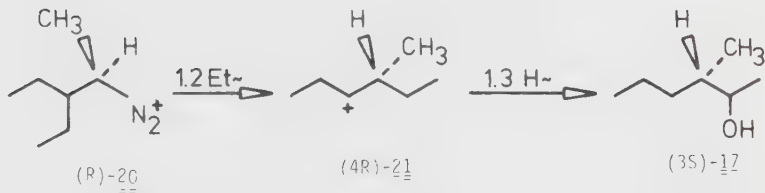
Wie erwartet, kann also eine sich an die Ethylverschiebung anschließende Methylumlagerung ausgeschlossen werden.

3.1.5. Diskussion der Ergebnisse

Betrachtet man die stereochemischen Ergebnisse der Desaminierungsreaktion von (-)(R)-8, so fällt auf, daß die Werte der enantiomeren Reinheit der Ethylwanderungsprodukte t- und e-16 (83,3% bzw. 84,9%) sich stark von denen der formal anschließenden 1.3 Wasserstoffverschiebung t- und e-17 (93,3% bzw. 34,6%) unterscheiden. Entstände 17 über 21, sollte für die Stereochemie der Folgeprodukte gleiche enantiomere Rein-

heit wie für 16 gefordert werden, da bei dieser Umlagerung das chirale Zentrum nicht berührt wird (Schema IX).

Schema IX



Ebenso fällt auf, daß die enantiomere Reinheit des einen Folgeumlagerungsproduktes, nämlich t-17 (93,3%) höher ist als die von 16 (~ 84%).

Unerklärlich scheint zunächst auch die unterschiedliche enantiomere Reinheit von t- und e-17 zu sein (93,3% bzw. 34,6%).

Das Produkt der Direktsubstitution 5 wird unter Retention der Konfiguration gebildet. Das gleiche Phänomen wurde bei der Desaminierung von 1.2-Dimethylpropylamin ²⁸⁾³⁰⁾ und 1.2-Dimethylpentylamin ¹¹⁾ beobachtet, während 1-Methylpropylamin und 1-Methylheptylamin in verdünnter Lösung unter überwiegender Inversion reagieren. ¹²⁾

Es liegt nahe, den Einfluß der α -Verzweigung auf die Stereochemie der Direktsubstitution, das Entstehen von t- und e-17 und das zunächst merkwürdig erscheinende stereochemische Verhalten von 16 und 17 mit der Bildung alkylverbrückter Ionen zu erklären.

Um ein abgerundetes Bild aller drei Desaminierungsreaktionen im 3-Ethyl-2-pentylsystem zu erhalten, werden in den folgenden Schemata sowohl Stereochemie als auch Position der Deuteriumatome gleichzeitig angegeben.

Damit das Ausmaß deutlich wird, in dem die verschiedenen Zwischenstufen am Reaktionsgeschehen beteiligt zu sein scheinen, sind in Tabelle VI die auf die Gesamtausbeute eines Alkohols bezogenen Anteile jeweils eines Enantiomeren (paares) berechnet:

Tabelle VI

Produkt	Ausbeute	en.Reinh.	Verh.d.Enant.	Ausbeute des En.	D-Gehalt
<u>5</u>	27,6%	45,6%	77,8% R 27,2% S	20,1% R 7,5% S	10,6%
t- <u>16</u>	9,9%	83,3%	91,7%(3R,4R) 8,3%(3S,4S)	9,1%(3R,4R) 0,8%(3S,4S)	99,3%
e- <u>16</u>	8,6%	84,9%	92,4%(3S,4R) 7,6%(3R,4S)	8,0%(3S,4R) 0,6%(3R,4S)	
t- <u>17</u>	5,7%	93,3%	96,7%(2S,3S) 3,3%(2R,3R)	5,5%(2S,3S) 0,2%(2R,3R)	99,6%
e- <u>17</u>	2,3%	34,6%	67,3%(2R,3S) 32,7%(2S,3R)	1,55%(2R,3S) 0,75%(2S,3R)	

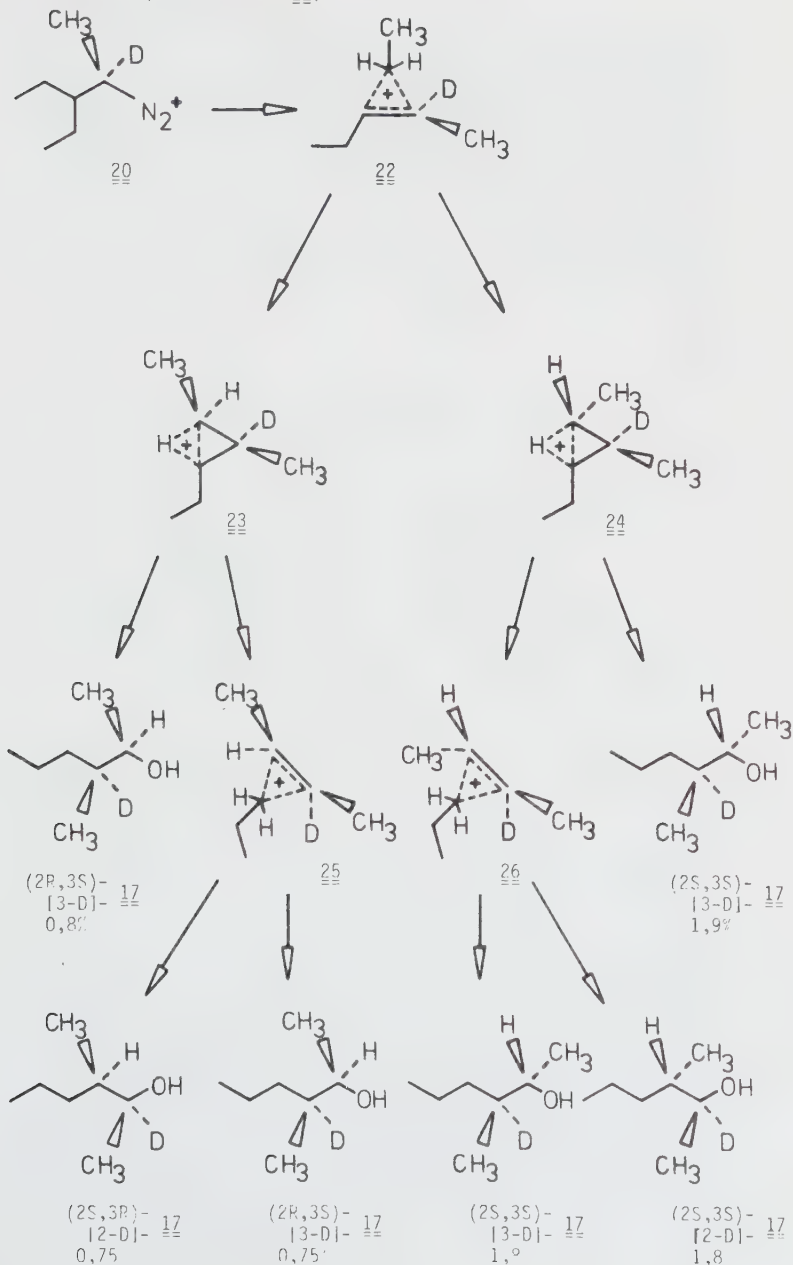
Es soll im Folgenden versucht werden, die Übereinstimmung des Gesamtbildes durch Vergleich der einzelnen Daten zu verdeutlichen.

Nimmt man alkylverbrückte Ionen (protonierte Cyclopropane) als Zwischenstufen an, und läßt Protonenverschiebung innerhalb dieser Kationen zu, so ergeben sich für die einzelnen Umlagerungsprodukte 5, 16 und 17 die in den Schemata XII bzw. XI und X angegebenen Bildungsmöglichkeiten.

Da für das Entstehen der beiden erythro-Enantiomeren (2S,3R)- und (2R,3S)-17 aus 25 gleiche Ausbeute gefordert werden muß (Schema X), ergibt sich für die Beteiligung von 25 am Gesamtgeschehen ein Wert von 1,5% (2 X 0,75%). Um die überwiegende Bildung von (2R,3S)-17 erklären zu können, muß man für die seitenprotonierte Form 23 des Cyclopropane gleichen Zwischenstufencharakter voraussetzen wie für die eckenprotonierte Form 25. Über diese Stufe müssen immerhin 0,8% (nämlich 1,55% - 0,75%) (2R,3S)-17 gebildet werden.

Verfolgt man die Bildungsweise des threo-Enantiomerenpaares, fällt auf, daß in diesem Fall keine achirale Zwischenstufe wie 25 durchlaufen wird. Sowohl 24 wie auch 26 sind chiral. Man erwartet also hier vollständigen Erhalt der optischen Aktivität für t-17, was auch im Rahmen der Meßge-

Schema X (für t- und e-17)



naugigkeit bestätigt wird. Die Bildung von 0,2% (2R,3R)-17 kann mit den bisherigen Erkenntnissen nicht erklärt werden.

Da der Angriff des Nucleophils an 24 gleich wahrscheinlich ist wie an 23, sollten 1,9% von (2S,3S)-17 über 24 gebildet werden (prozentuale Umrechnung). Für die Bildung von 17 aus 26 verbleiben dann noch je 1,8% ((5,5% - 1,9%) : 2).

Nun kann man mit Hilfe der aus stereochemischen Daten erhaltenen Prozentangaben den zu erwartenden Deuteriumgehalt des entsprechenden Ketons 19 berechnen (Tabelle VII):

Tabelle VII

d_0 - <u>19</u> , gebildet aus [2-D]- <u>17</u>	d_1 - <u>19</u> , gebildet aus [1-D]- <u>17</u>
0,75% (2R,3R)- <u>17</u> über <u>25</u>	0,75% (2R,3S)- <u>17</u> über <u>25</u>
1,8 % (2S,3S)- <u>17</u> über <u>26</u>	0,8 % (2R,3S)- <u>17</u> über <u>23</u>
	1,9 % (2S,3S)- <u>17</u> über <u>24</u>
	1,8 % (2S,3S)- <u>17</u> über <u>26</u>
2,55% = $\sum d_0$ - <u>19</u>	5,25% = $\sum d_1$ - <u>19</u>

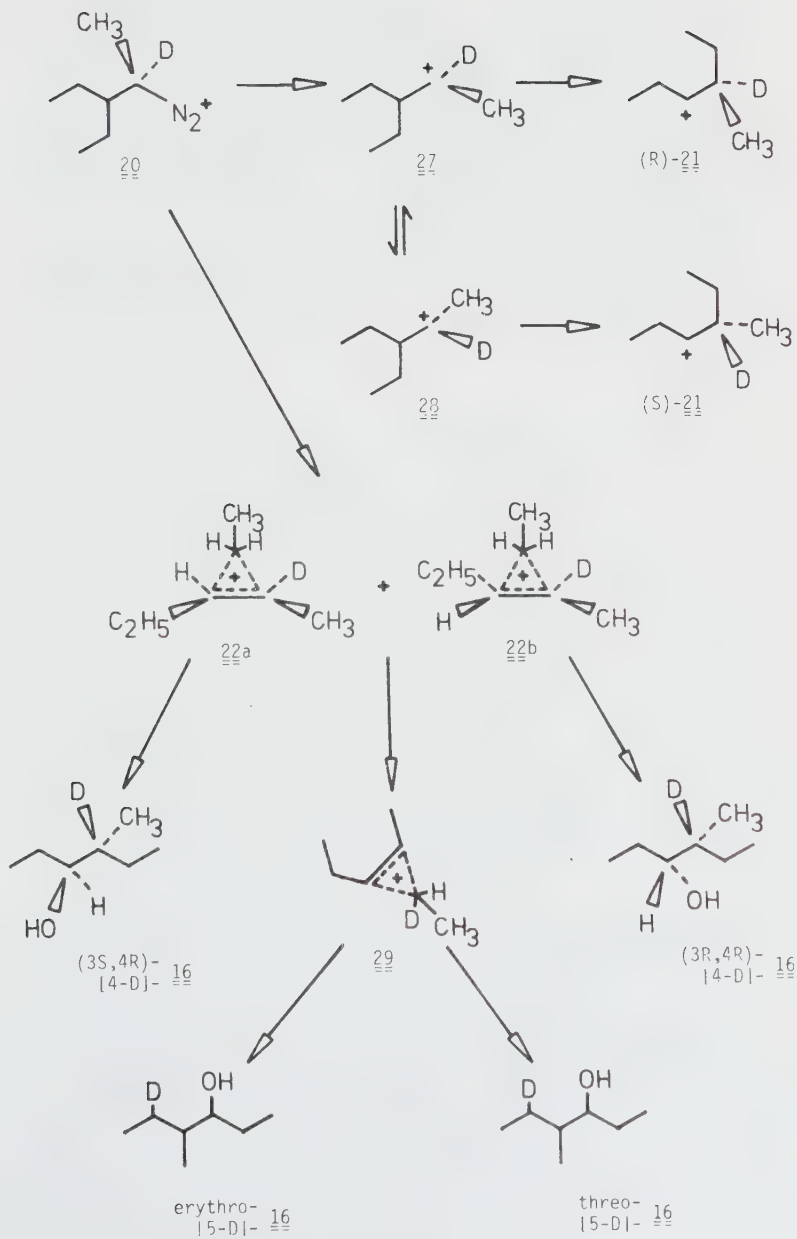
Nach den stereochemischen Ergebnissen ist für 19 also ein Deuterierungsgrad von $d_1 = 67,3\%$ zu erwarten. Der gefundene Wert von $d_1 = 69,6\%$ bestätigt diese Erwartungen im Rahmen der Fehlerbreite.

Die Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Desaminierungen von (-)(R)-8 und [1-D]-8 darf man als Stütze für Schema X werten.

Dem Produkt einer Ethylwanderung, t- und e-16, stehen die in Schema XI beschriebenen Bildungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Man erkennt, wie schon in Schema I angedeutet, daß die Stereochemie am Endpunkt einer Alkylwanderung keine Information über die Natur der Zwischenstufen liefert. Die stereochemischen Befunde können sowohl über die verbrückten Strukturen 22 als auch über offene Ionen 27 und 28 erklärt werden, unter der Annahme, daß die Äquilibrierung $\text{27} \rightleftharpoons \text{28}$ langsam im Vergleich zur Umlagerung $\text{27} \rightarrow (\text{R})\text{-21}$ ist. Auch die Ergebnisse der Deuteriumverteilung bringen keine Entscheidung für eine der mögli-

Schema XI

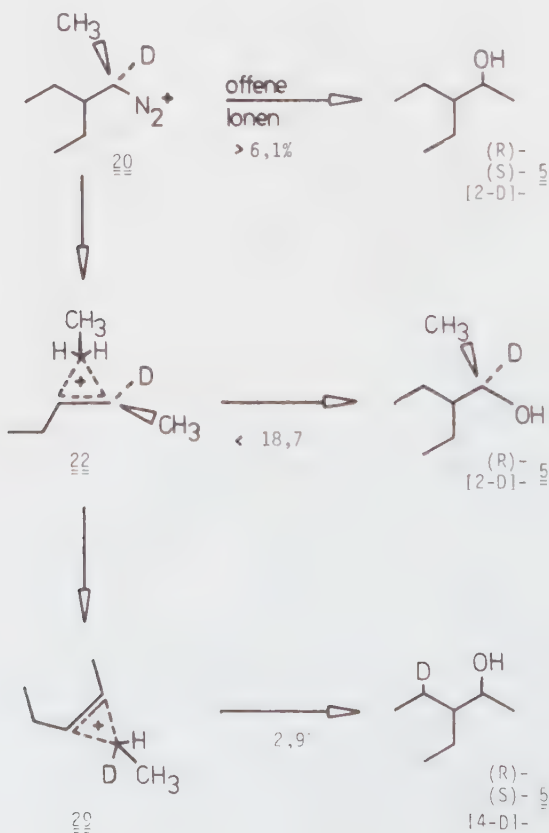


chen Zwischenstufen. Sowohl bei Verlauf über verbrückte Ionen wie auch bei Durchlaufen offener Kationen wird ein Deuteriumgehalt von 100% für 18 gefordert, was auch experimentell bestätigt wurde.

Betrachtet man jedoch die Gesamtheit der Ergebnisse, so scheint auch im Fall der Ethylwanderungsprodukte ein Entstehen über verbrückte Ionen wahrscheinlich zu sein. Ein Vergleich der errechneten prozentualen Beteiligung der einzelnen Zwischenstufen (siehe Schema XIII) zeigt auch in diesem Fall ein abgerundetes Bild.

Schema XII erläutert die möglichen Wege der Bildung des Direktsubstitutionsproduktes 5:

Schema XII

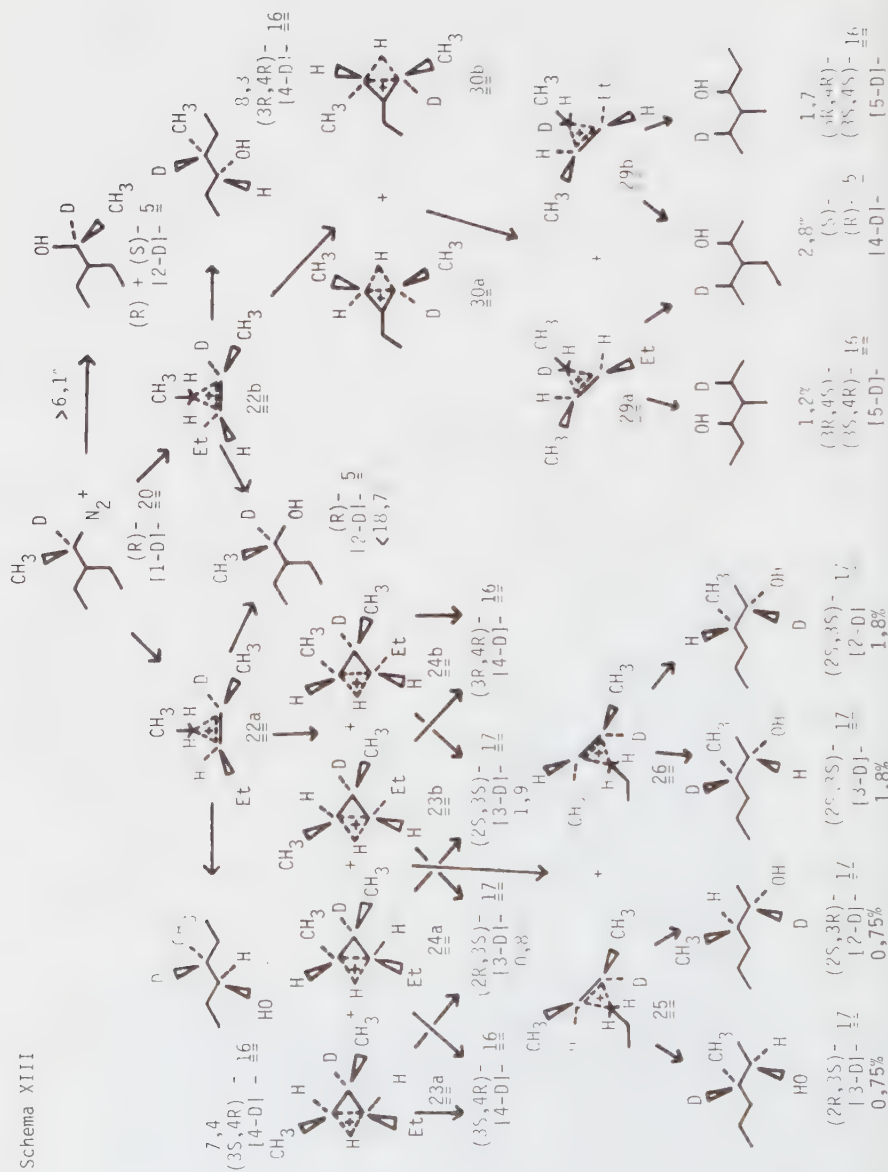


Substitution an $\underline{22}$ und Entstehen von $\underline{5}$ über offene Ionen führen zu $[2-D]-\underline{5}$ und damit zu undeutertem $\underline{9}$. Der Wert von 10,6% d_1 für $\underline{9}$ kann nur durch Angriff des Nucleophils an der methylsubstituierten Ecke von $\underline{29}$ erklärt werden. Nur in diesem Fall entsteht $[4-D]-\underline{5}$ und somit $[4-D]-\underline{9}$. Erwähnt werden muß, daß $[4-D]-\underline{5}$ auch durch direkte 1.3 Wasserstoffverschiebung gebildet werden könnte. Bisherige Untersuchungen der 1.3 Wasserstoffverschiebung in acyclischen Systemen zeigen jedoch,¹¹⁾²²⁾³¹⁾ daß diese Umlagerung wahrscheinlich in großem Ausmaß über alkylverbrückte Kationen abläuft. Der Anteil der Produkte am Reaktionsgeschehen ist zudem in den meisten Fällen äußerst gering. Die Anwesenheit von $[4-D]-\underline{5}$ ist somit als deutlicher Hinweis auf protonierte Cyclopropane und ihre Umlagerung durch Protonenverschiebung zu werten.

Da insgesamt 10,6% des Alkohols $\underline{5}$ aus $[4-D]-\underline{5}$ bestanden, müssen 2,9% des Gesamt-Reaktionsgeschehens durch Angriff auf die methylsubstituierte Ecke von $\underline{29}$ erklärt werden (Tabelle VI). Für den stereochemischen Verlauf der Reaktion bedeutet das: 2,9% racemisches Produkt, also 1,45% (R)- und 1,45% (S)- $\underline{5}$. Übrig bleiben noch 18,7% (20,1% - 1,45%) (R)- und 6,1% (7,5% - 1,45%) (S)- $\underline{5}$. Angriff auf die methylsubstituierte Ecke von $\underline{22}$ führt allein zu (R)- $\underline{5}$. Das verbleibende Maß an Racemisierung muß auf die Beteiligung offener Ionen zurückgeführt werden. Bei offenen Ionen sollte die Direktsubstitution unter rückwärtigem Angriff bezüglich der Abgangsgruppe, somit unter Inversion, überwiegen,¹¹⁾ was für Systeme ohne α -Verzweigung in verdünnter Lösung auch gefunden wird.¹²⁾ In welchem Ausmaß bei dieser Reaktion Racemisierung eintritt, ist schwer abzuschätzen. Für den Angriff an der methylsubstituierten Ecke von $\underline{22}$ kann deshalb hier nur ein Maximalwert von 18,7% der Gesamtreaktion angegeben werden. Das bedeutet, daß ungefähr 20 - 30% der Direktsubstitution nicht über $\underline{22}$, sondern über offene Ionen oder synchron zur Stickstoffabspaltung verlaufen.

Um aus der Summe der Einzelumlagerungen ein einheitliches Bild entstehen zu lassen, ist die Gesamtübersicht der Reaktion in Schema XIII angegeben.

Inwiefern $\underline{30}$ an der Bildung von $\underline{5}$ beteiligt ist, kann ohne weiteres nicht angegeben werden, da in diesem Fall auch Angriff auf $\underline{22}$ und $\underline{29}$ zum gleichen Ergebnis führt. Die Bildung von (3S,4R)- $\underline{16}$ und (3R,4R)- $\underline{16}$ kann nicht nur über $\underline{22a}$ und $\underline{22b}$ verlaufen, sondern auch durch Angriff



Schema XIII

an die ethylsubstituierten Ecken von 23 und 24 entstehen. Auch hier kann das Ausmaß nicht angegeben werden, da man davon ausgehen muß, daß ethyl- und methylsubstituierte Ecken von protonierten Cyclopropanen nicht gleichmäßig angegriffen werden. Diese ungleichmäßige Substitution protonierter Cyclopropane ist beispielsweise für den Angriff auf die Zwischenstufe 22 zu erkennen: Angriff auf die methylsubstituierte Seite führt zu 5 mit maximal 18,7% Ausbeute. 16, das beim Angriff an der ethylsubstituierten Ecke gebildet wird, entsteht zu maximal 15,7%.

Aus den Prozentzahlen für t- und e-17 kann abgeleitet werden, daß 26 aufgrund der günstigeren sterischen Anordnung der Methylgruppen zu 3,6% (1,8 + 1,8) am Reaktionsgeschehen teilnimmt, wogegen 25 nur zu 1,5% (0,75 + 0,75) gebildet wird.

Daß (3S,4R)-16 nur zu 7,4%, (3R,4R)-16 aber zu 8,3% gebildet wird, kann zwei Ursachen haben: Zunächst einmal sollte aufgrund der günstigeren sterischen Anordnung mehr 22b gebildet werden als 22a, zum anderen sollte über 23b und 24b mehr 16 gebildet werden als über 23a und 24a, da dieses Verhalten auch für die Bildung von 17 vorausgesetzt wird.

Verständlich erscheint durch dieses Konzept (Schema XIII) auch, daß t-17 als formales Folgeprodukt der Ethylwanderung einen höheren Erhalt der optischen Aktivität als t- und e-16 zeigt. Die Racemisierung von 16 kann durch einfache Protonenverschiebung und damit Durchlaufen einer achiralen Zwischenstufe erreicht werden. Die postulierten Zwischenstufen für die Bildung von t-17 sind jedoch chiral, was einen Erhalt der optischen Aktivität zur Folge haben muß.

Zusammenfassend kann zur Interpretation der für das 3-Ethyl-2-pentylsystem erhaltenen Daten gesagt werden, daß protonierte Cyclopropane und deren gegenseitige Umwandlung durch Protonenverschiebung eine plausible Erklärung für die Struktur und Stereochemie der Reaktionsprodukte und die Deuteriumverteilung sind. Kann man für einzelne Beobachtungen auch alternative Deutungen anführen, ist jedoch die einheitliche Interpretation aller Ergebnisse nur über die Annahme der Bildung "nicht-klassischer" alkyilverbrückter Ionen möglich. Die Konkurrenz von Umlagerung und Lösungsmittelangriff unterstreicht dabei den Zwischenstufencharakter der protonierten Cyclopropane.

3.2 Desaminierung von (+)(R)-2-Methyl-1-pentylamin (35)

Die bisher beschriebenen Desaminierungsreaktionen führten größtenteils zu isoenergetischen $2^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerungen. Hierfür scheint die Bildung protonierter Cyclopropane in den meisten Fällen als gesichert zu gelten.¹¹⁾²²⁾²⁸⁾ Bei Umlagerungen eines primären kationischen Zentrums in sekundäre oder tertiäre Kationen wurde in allen Fällen eine geringere Stereospezifität der Umlagerung gefunden, was allgemein gegen den vollständigen Verlauf über verbrückte Ionen spricht. So findet man für die desaminativ induzierte Ethylwanderung im (S)-2-Methyl-1-butylsystem³²⁾ in verdünnter Lösung 54,6% Inversion und im (R)-2,3-Dimethyl-1-butylsystem³³⁾ 64,2% Inversion am Ausgangspunkt einer Isopropylwanderung.

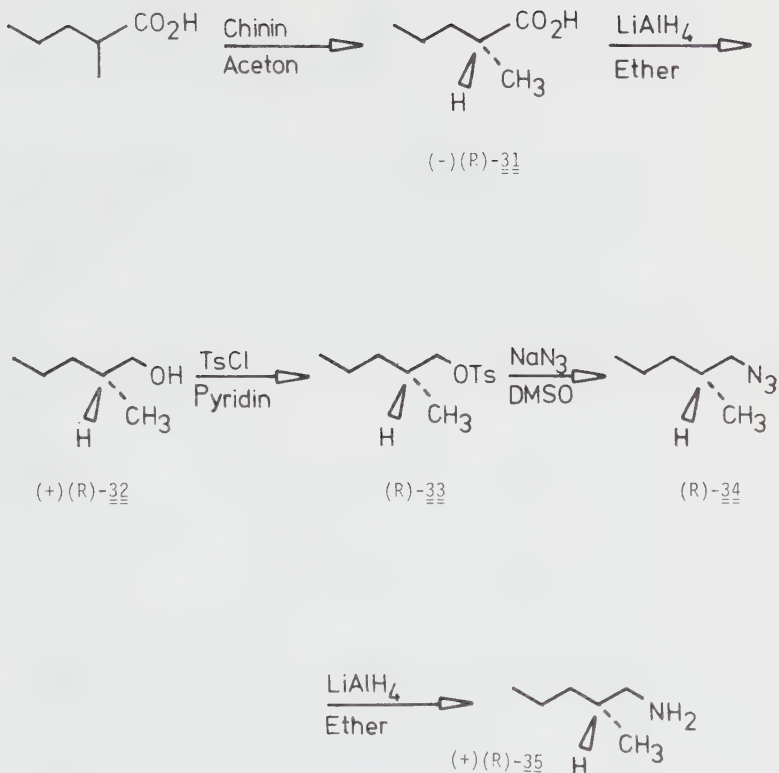
Die Desaminierung von (+)(R)-2-Methyl-1-pentylamin sollte weitere Aufschlüsse darüber geben, inwieweit der restliche Erhalt der optischen Aktivität auf einem Verlauf über verbrückte Ionen, auf Abschirmung durch Alkylsubstituenten oder auf andere Effekte zurückzuführen ist.

3.2.1. Synthese von (+)(R)-35

Ausgehend von 2-Methylpentansäure wurde eine Enantiomerentrennung durch mehrmaliges Umkristallisieren des Chininsalzes in Aceton/Wasser erreicht. Man erhielt (-)-31 mit $[\alpha]_D^{25} = -15,76^0$ (unv, l=1). Aus dem maximalen Literaturdrehwert $[\alpha]_D^{25} = -18,4^0$ (unv, l=1)³⁴⁾ ergab sich für (-)-31 eine optische Reinheit von 85,7%. (-)-31 hat die (R)-Konfiguration, wie von Ställberg und Stenhagen³⁵⁾ durch Abbau zu (1)(-)-Glyceraldehyd bewiesen wurde.

Reduktion mit Lithiumalanat in Ether führte zu (+)(R)-32 mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = +7,186^0$. Mit dem Literaturdrehwert von $[\alpha]_D^{11,5} = 8,36^0$ ⁴⁰⁾ erhält man auch für den Alkohol eine enantiomere Reinheit von 85,7%. Übliche Umsetzung mit Tosylchlorid in Pyridin zu Tosylat 33 und mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid zum Azid 34, führte schließlich zu (+),R)-35, da die Konfiguration an C₂ bei der Umsetzung nicht verändert wurde (Schema XIV). Man erhielt einen Drehwert von $\alpha_D^{20} = +8,574^0$. Der einzige in der Literatur³⁴⁾ angegebene Drehwert für 35 ist $\alpha_D^{25} = +3,12^0$, die Autoren geben aber an, daß es sich nicht um optisch reines Amin handelt. Der Versuch, die optische Reinheit von 32 bzw. 35 auf chemischem

Schema XIV



Wege zu bestimmen, scheiterte, da sich weder die diastereomeren Ester von 32 noch die entsprechenden Amide von 35 gaschromatographisch trennen ließen. Als Säurechlorid wurden dabei 2-Acetoxypropionsäurechlorid, N-TFA-Propylchlorid und Trifluormethylmandelsäurechlorid (MPTA-Cl) eingesetzt.

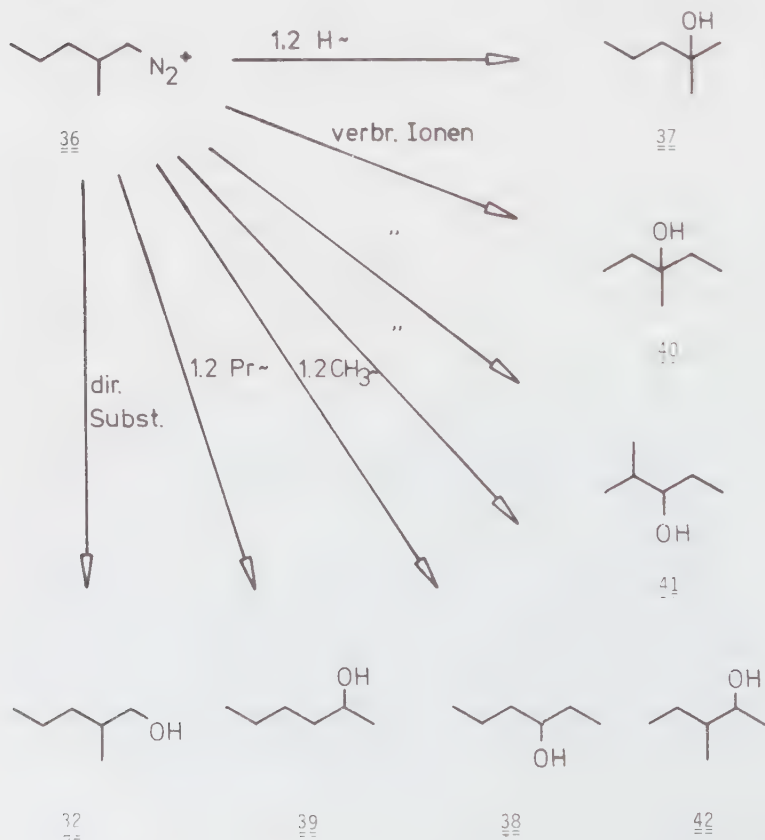
Daher setzte man (-)(R)-31 in einem Curtiusabbau zu 2-Pentylamin um und bildete die Amide mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid; gaschromatographische Untersuchung dieser Amide ergab eine enantiomere Reinheit von 83%. Da die Umsetzung über den Curtiusabbau aber nicht unbedingt als 100% stereospezifisch angenommen werden kann, stellt der gefundene Wert einen Minimalwert für die optische Reinheit von 31 dar.

3.2.2. Desaminierung von (+)(R)-35

3.2.2.1. Produktverteilung

Zur Bestimmung der Micelleffekte wurde die Desaminierung von (+)(R)-35 in wäßriger Perchlorsäure bei den Initialkonzentrationen $c_i = 0,097$ Mol/l und 1,82 Mol/l vorgenommen. Die CMC für dieses System lag bei $c = 0,49$ Mol/l. Die Durchführung der Desaminierungsreaktionen erfolgte analog 3.1.4.1. Die Produkte wurden durch Vergleich mit authentischen Proben gaschromatographisch und spektroskopisch identifiziert. Auch hier wurde zur Ausbeuteberechnung die Gesamtfraction der entstandenen Alkohole

Schema XV



gleich 100% gesetzt. Die bei der Reaktion entstandenen Olefine wurden nicht weiter untersucht.

Schema XV gibt die formale Bildungsweise der Produkte wieder. Tabelle VIII zeigt die Produktzusammensetzung der Desaminierungen:

Tabelle VIII

Produkt	form.Bildungsw.	rel.Ausbeute	
		$c_i=0,097m$	$c_i=1,82m$
<u>32</u>	dir.Substit.	29,8%	13,1%
<u>37</u>	1.2 H ~	46,0%	65,5%
<u>38</u> a)	1.2 CH ₃ ~	7,2%	7,2%
<u>39</u>	1.2 C ₃ H ₇ ~	12,3%	12,2%
<u>40</u>	} verbr. Ionen	1,0%	0,3%
<u>41</u>		0,5%	0,4%
t- <u>42</u> a)		0,7%	0,4%
e- <u>42</u>		0,7%	0,4%

a) t-42 war von 38 gaschromatographisch nur durch Bildung der 2-Acetoxypropionsäureester zu trennen. Aufgrund der sehr kleinen Zahlenwerte sind die Angaben für 42 natürlich mit einem rel. großen Fehler behaftet.

Man findet in diesem System eine deutliche Beeinflussung der Produktverteilung durch die Ausgangskonzentration. Mit steigender Initialkonzentration nimmt der prozentuale Anteil der Wasserstoffverschiebung, wie auch schon in anderen Systemen beobachtet,¹⁹⁾³²⁾³⁶⁾ auf Kosten der Direktsubstitution zu (siehe auch 1.2). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, daß durch die geringe effektive Wasserkonzentration in der Micelle die Wahrscheinlichkeit der Direktsubstitution vermindert wird, was zu einer Verlangsamung der Substitution relativ zur Wasserstoffwanderung führt.³²⁾

Mit aller Vorsicht kann auch eine Abnahme der Produkte 40, 41 und 42 mit der Konzentration dadurch erklärt werden, daß eine Bildung dieser

Alkohole nur über alkylverbrückte Kationen als Zwischenstufe zu erreichen ist. In Micellen spielen aber bekanntlich offene Ionen eine deutlich größere Rolle als in Lösung, was die Bildung von 40, 41 und 42 erschweren sollte.

3.2.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen

Die optisch aktiven Alkoholfraktionen der Desaminierungsreaktionen von (+)(R)-35 wurden über PGC isoliert. Für 32 und 39 wurde in beiden Fällen eine chemische Reinheit > 99,7% erreicht, 38 konnte nur mit 98,3%-iger Reinheit erhalten werden. 37 und 40 wurden als optisch inaktive Alkohole nicht weiter untersucht. Zur Untersuchung von 41 war die chemische Ausbeute zu gering.

Die stereochemische Analyse von 32, 38 und 39 erfolgte über gaschromatographische Trennung der diastereomeren 2-Acetoxypropionsäureester. Die Zuordnung der Konfiguration der einzelnen Alkohole wurde durch Vermessen der Drehwerte der Fraktionen und Vergleich mit Literaturdrehwerten getroffen.

Tabelle IX erhält eine Aufstellung der durch Drehwerte und Veresterung

Tabelle IX

Produkt		<u>32</u>	<u>38</u>	<u>39</u>
Konfiguration		(+)(R)	(-)(R) ³⁷	(-)(R) ³⁸
$[\alpha]_D^{25}$	$c_i = 0,098 \text{ Mol/l}$	+ 8,365°	- 5,016°	- 7,322°
	$c_i = 1,82 \text{ Mol/l}$	+ 8,389°	- 3,643°	- 4,661°
$[\alpha]_D^{\max}$		+ 8,36° ⁴⁰	- 7,13° ⁴¹	- 11,66° ⁴²
Stereochem. aus $[\alpha]_D$	$c_i = 0,098 \text{ Mol/l}$	100	70,3	63,2
	$c_i = 1,82 \text{ Mol/l}$	100	51,1	40,1
Stereochem. aus Diast.	$c_i = 0,098 \text{ Mol/l}$	-	69,4	65,7
	$c_i = 1,82 \text{ Mol/l}$	-	49,7	42,5
Stereochemischer Verlauf		Retention	Inversion	Inversion

mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid erhaltenen stereochemischen Ergebnisse, wobei die optische Reinheit des Ausgangsmaterials (+)(R)-35 sowie des 2-Acetoxypropionsäurechlorids schon berücksichtigt worden ist.

Für den Fall des 2-Methyl-1-pentanol (32) gelang weder eine gaschromatographische Trennung der 2-Acetoxypropionsäureester, noch der N-TFA-Propyl- bzw. α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyllessigsäure-(MTPA-) Ester. Während Kirmse und Arold ⁴³⁾ bei der Desaminierung von 1-Amino-2-methylbutan teilweise Racemisierung für das Direktsubstitutionsprodukt finden, verläuft die Bildung von 32 in diesem Fall stereospezifisch.

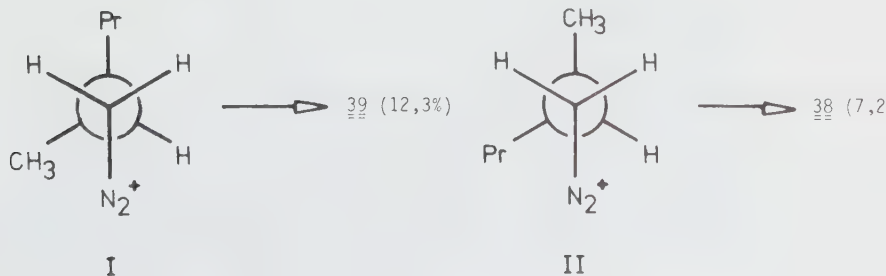
Für das Produkt der Methylwanderung werden unterhalb der CMC 69,4%, bei hoher Konzentration 49,7% Inversion beobachtet. Der Verlauf der Propylwanderung ist mit 65,7% bzw. 43,5% Inversion etwas weniger stereospezifisch.

Ein Vergleich der oben angegebenen stereochemischen Befunde in Bezug auf die Initialkonzentration zeigt, daß aufgrund der verminderten Solvation oberhalb der CMC der Rückseitenangriff des Lösungsmittels erschwert ist, wodurch die Lebensdauer der Kationen verlängert und somit eine größere Racemisierung beobachtet wird.

3.2.3. Diskussion der Ergebnisse

Betrachtet man zunächst einmal die gefundene Produktverteilung der Desaminierung von (+)(R)-35, stellt man eine deutliche konformative Kontrolle für die Bildung der Produkte 38 und 39 fest.

Wie aus vielen Beispielen bekannt, ⁷⁾⁴⁴⁾ übt die Population der möglichen Rotamere des Ausgangsamins einen großen Einfluß auf die Produktverteilung der Desaminierungsreaktion aus. Die prozentualen Anteile der Konformeren des Amins sind dabei gleichzusetzen mit denen des



Diazoniumions. Die Umlagerung der wandernden Gruppe erfolgt größtenteils antiperiplanar zur Abgangsgruppe, nur zu einem kleinen Teil wird, ebenfalls stereospezifisch, auch die cis-Umlagerung beobachtet.⁴⁵⁾⁻⁴⁷⁾ Im Falle des Amins (R)-35 ergibt sich aus dieser Tatsache eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Anteil von 38 und 39; denn, wie die Newman-Projektion zeigt, ist aus sterischen Gründen offensichtlich die zum Propylwanderungsprodukt führende Konformation I gegenüber der zum Methylwanderungsprodukt führenden Konformation II bevorzugt.

Das Entstehen der Produkte 40, 41 und 42 ist nur über eine Beteiligung protonierter Cyclopropane zu erklären. Daß eventuell eine Verunreinigung des Ausgangsmaterials durch 3-Methyl-1pentylamin schuld am Entstehen dieser Alkohole war, konnte durch GC-Vergleich mit authentischem Material ausgeschlossen werden.

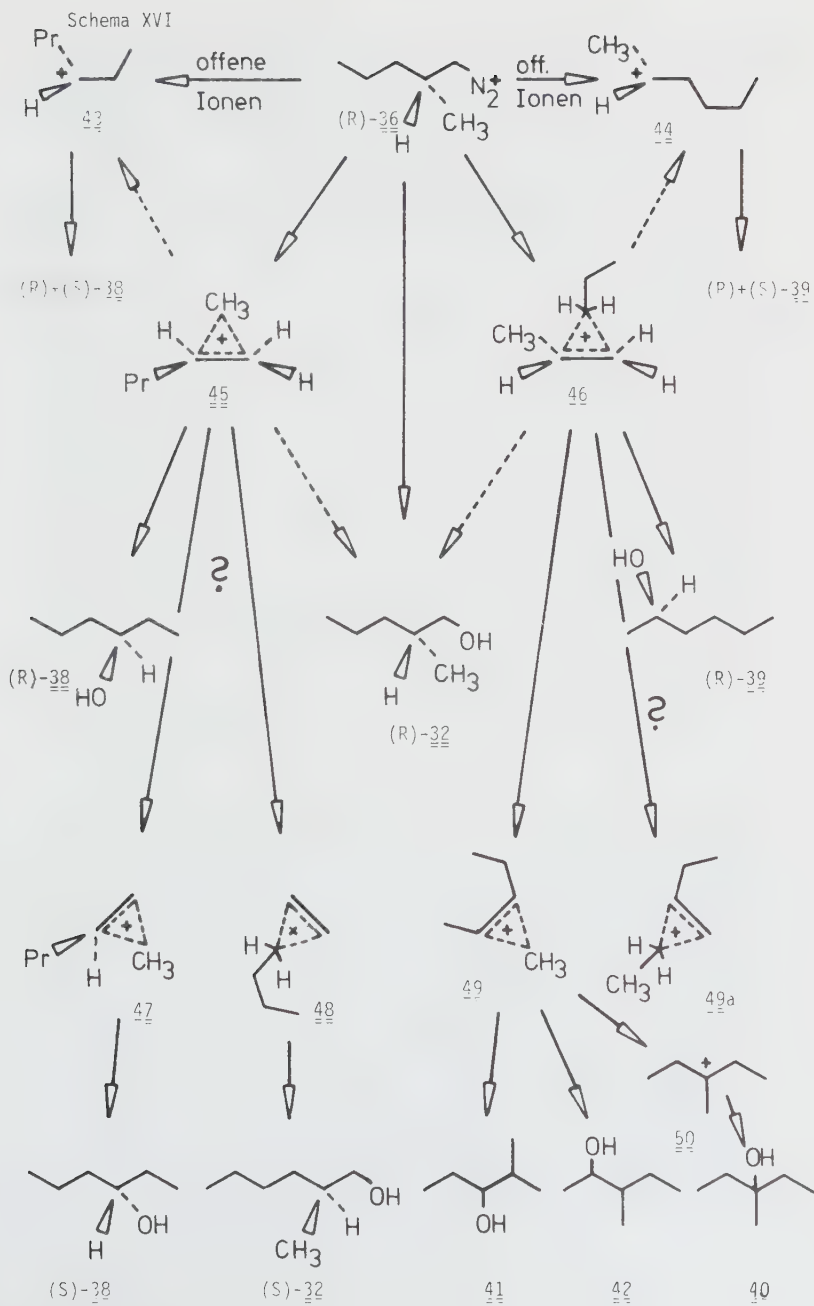
Schema XVI gibt die möglichen Wege an, die zur Bildung der gefundenen Produkte führen.

Eine Beteiligung von 47 oder 48 am Reaktionsgeschehen kann ausgeschlossen werden. Zum einen wurde für 32 100% Erhalt der optischen Aktivität gefunden, zum anderen entstand kein 1-Hexanol aus 48. Schließlich konnte auch in analogen Systemen keine Äquilibrierung methylverbrückter Kationen nachgewiesen werden.¹¹⁾²²⁾²⁸⁾

Die Bildung von 41 und 42 kann leicht über den Angriff des Lösungsmittels an 49 erklärt werden, das durch einfache Protonenverschiebung aus 46 entsteht. Die Bildung von 40 kann durch Öffnung von 49 und Wasserstoffverschiebung zum stabilen tertiären Kation 50 erfolgen. Falls das energetisch entschieden ungünstigere 49a überhaupt auftritt, sollte es 38 ergeben.

Das Verhältnis von 41 zu 42 (0,5% zu 1,5%) zeigt wieder, daß ein Angriff des Nucleophils an der methylsubstituierten Ecke eines protonierten Cyclopropans (hier 49) bevorzugt gegenüber dem Angriff an der ethylsubstituierten Ecke verläuft.

Betrachtet man den stereochemischen Verlauf der Alkylverschiebungen in diesem System, findet man eine etwas stärkere Racemisierung bei der Propylwanderung als bei der Methylwanderung. Der alleinige Verlauf über verbrückte Ionen kann für diese Beobachtung keine Erklärung liefern, da über 46 und 49 keine Racemisierung von 39 zu erwarten ist. Höchstens kann ein Angriff auf die ethylsubstituierte Ecke von 49a zu racemischem



38 führen, weswegen man bei ausschließlicher Beteiligung verbrückter Ionen für das Methylwanderungsprodukt die größere Racemisierung erwarten sollte. Eine Racemisierung von 39 kann über diesen Weg gar nicht erklärt werden.

Für die Deutung der Reaktionsweise dieses Systems muß, anders als beim 3-Ethyl-2-pentylsystem, auch ein Verlauf über offene Ionen als Erklärung herangezogen werden.

Wie auch in anderen analogen Systemen gefunden, liegt die Stereospezifität der exothermen Alkylwanderungen deutlich unter den bei isoenergetischen Umlagerungen in vergleichbaren Systemen beobachteten Werten. So fand zum Beispiel Rauleder³²⁾ bei der Desaminierung von (S)-2-Methyl-1-butylamin für die Stereochemie am Ausgangspunkt der Ethylwanderung 53,7% Inversion in verdünnter Lösung; Günther³³⁾ gibt die Stereospezifität einer Isopropylwanderung im (R)-2,3-Dimethyl-1-butylsystem mit 64,2% an, während Kirmse und Ratajczak¹¹⁾ im 3-Methyl-2-pentylsystem für die isoenergetische Methylumlagerung annähernd 100% Inversion finden.

Der stereochemische Verlauf aller oben genannten Alkylverschiebungen von sekundären an primäre C-Atome zeigt weitgehende Übereinstimmung. Das Ausmaß, in dem die Folgeumlagerungsprodukte einer Äquilibration, 40, 41 und 42, gebildet werden, spricht bei Vergleich mit den entsprechenden Werten im 3-Ethyl-2-pentylsystem ebenfalls für eine geringere Beteiligung von 45 und 46 bzw. 49 am Reaktionsgeschehen.

Alle bisher erhaltenen Daten deuten also darauf hin, daß bei der exothermen Umlagerung eines primären kationischen Zentrums in ein sekundäres protonierte Cyclopropane eine geringere Rolle spielen als bei isoenergetischen Umlagerungen. Die Stabilisierung der protonierten Cyclopropane durch Alkylsubstituenten scheint dabei maßgebend zu sein:²⁶⁾ Disubstituierte, verbrückte Ionen ($R_1 = R_2 = \text{Alkyl}$) werden durch den



induktiven Effekt der Alkylgruppen stabilisiert und nehmen so stärker am Reaktionsgeschehen teil. Einschränkung muß allerdings gesagt werden, daß bei weiterer Substitution eine zusätzliche ecliptische Wechselwirkung zur Destabilisierung der verbrückten Stufe führt.

Der Einfluß der verbrückenden Gruppe R scheint bei dieser Art von Systemen sehr klein zu sein.

Zusammenfassend kann zu den Ergebnissen der Desaminierung von (+)(R)-35 gesagt werden, daß das Ausmaß der Beteiligung verbrückter Ionen bei der exothermen $1^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerung geringer ist als bei isoenergetischen $2^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerungen. Wenn aus dem primären Diazoniumion verbrückte Ionen entstehen, öffnen sie sich schneller zum energetisch günstigeren sekundären Kation als das bei $2^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerungen zu erwarten ist. Man kann die verbleibende Stereospezifität der Umlagerung allerdings nicht nur mit einer einseitigen Abschirmung des entstehenden Kations durch den wandernden Rest erklären, da dann die Bildung von 40, 41 und 42 unverständlich ist. Außerdem sollte in diesem Fall auch, aufgrund des größeren Abschirmungseffektes, die Stereospezifität der Umlagerung vom Raumbedarf der wandernden Gruppe abhängen.

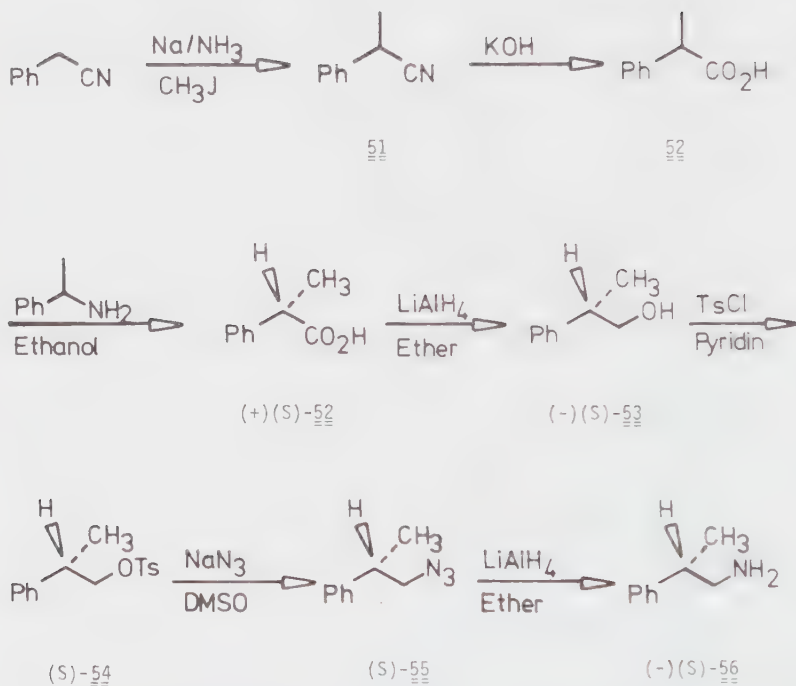
3.3. Desaminierung von (-)(S)-2-Phenyl-1-propylamin (56)

Um weitere Argumente für das Verständnis der Umlagerung primärer Diazoniumionen zu bekommen, sollte die Propylgruppe durch eine das entstehende Kation stark stabilisierende Phenylgruppe ersetzt werden. Ein Vergleich der Methylwanderungsprodukte dieser beiden Systeme sollte weiteren Aufschluß über die Zwischenstufen der exothermen Umlagerung geben.

3.3.1. Synthese von (-)(S)-56

2-Phenylpropionitril (51) wurde aus dem Natriumsalz des Benzylcyanids durch Umsetzen mit Methyljodid dargestellt. Nach der Verseifung mit KOH wurde die erhaltene 2-Phenylpropionsäure (Hydratropasäure) (52) durch Umkristallisieren des (+)-1-Phenylethylamin-Salzes in verdünntem Ethanol in die Enantiomeren gespalten. Man erhielt (+)-52 mit $[\alpha]_D^{25} = +74,54^0$ (unv, l=1), in Lösung wurde ein Wert von $[\alpha]_D^{20} = +66,5^0$ (Ethanol, c=2,97) gefunden. Bei Berücksichtigung des Literaturdrehwertes von $[\alpha]_D^{20} = +81,1^0$ (Ethanol, c=3,108)⁴⁸⁾ ergab sich für (+)-52 eine optische Reinheit von 81,9%. Nach Lit.⁴⁹⁾ kommt (+)-52 die (S)-Konfiguration zu. Reduktion mit Lithiumalanat in Ether führte zu (-)(S)-53 mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -12,32^0$ (unv, l=1). Mit dem maximalen Literaturdrehwert $[\alpha]_D^{20} = -15,16^0$ (unv, l=1)⁵⁰⁾ erhielt man für (-)(S)-53⁵¹⁾⁵²⁾ eine optische Reinheit von 81,3%. Ober gas-

Schema XVII



chromatographische Analyse der diastereomeren 2-Acetoxypropionsäureester wurde ein Wert von 82,6% für die enantiomere Reinheit von (S)-53 gefunden.

Die nachfolgenden Umsetzungen analog 3.1.1 zum Amin (S)-56 verliefen, wie erwartet, stereospezifisch, wie die optische Aktivität des Alkohols 53 aus der Desaminierung zeigte (Tabelle XI). Das Amin (-)(S)-56 ⁵³⁾⁷¹⁾ war damit zu 82,6% optisch rein.

3.3.2. Desaminierung von (-)(S)-56

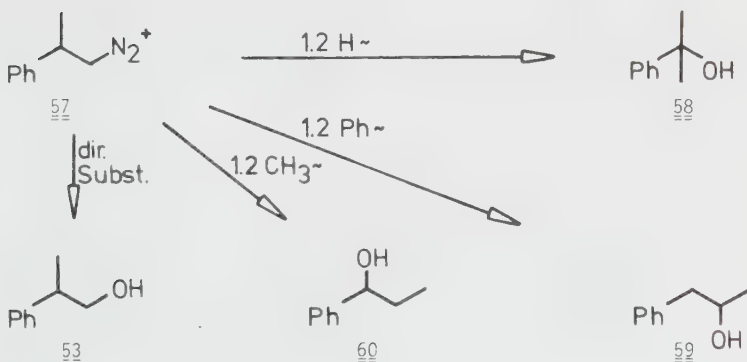
3.3.2.1 Produktverteilung

Die Durchführung der Desaminierungsreaktion von (-)(S)-56 entsprach den

in 3.1.4 bzw. 3.2.2 beschriebenen Desaminierungen. Auch hier wurden die bei der Reaktion entstandenen Olefine nicht berücksichtigt. Zur Ausbeutebestimmung setzte man die Gesamtfraktion der entstandenen Alkohole gleich 100%. Die Identifizierung der Produkte erfolgte wiederum durch Vergleich mit authentischem Material. Zwei Produkte, die zu je 1,0% gebildet wurden und einige kleinere Peaks < 0,3% konnten nicht identifiziert werden.

Schema XVIII zeigt die Art und formale Bildungsweise der entstandenen Produkte:

Schema XVIII



In diesem Fall wurde nur eine Desaminierung bei $c_i = 0,09 \text{ Mol/l}$ durchgeführt, da eine Desaminierung oberhalb der CMC keine wesentlichen neuen Aspekte erwarten ließ.

Die CMC für dieses Amin lag bei $0,25 \text{ Mol/l}$.

Tabelle X gibt die relativen Ausbeuten der aus $(-)(S)\text{-}\underline{56}$ entstandenen Alkohole wieder.

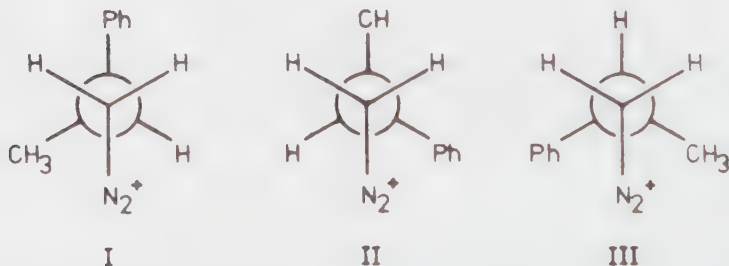
Bei Vergleich der prozentualen Anteile der einzelnen Alkohole an der Gesamtausbeute fällt der sehr hohe Wert für 59 auf. Zunächst einmal ist der große Anteil des Phenylwanderungsproduktes aus der Stabilität der möglichen Konformeren von 57 zu verstehen. I sollte aufgrund der

Tabelle X

Produkte	form.Bildungsweise	rel.Ausbeute
<u>53</u>	dir.Substitution	5,3%
<u>58</u>	1.2 H ~	13,2%
<u>59</u>	1.2 Ph ~	72,3%
<u>60</u>	1.2 CH ₃ ~	5,7%

antiperiplanaren Anordnung der beiden größten Gruppen das stabilste Konformere sein, gefolgt von II, bei dem immerhin noch die Methylgruppe trans zur Stickstoffgruppe steht, und III, bei dem beide Liganden einen 60°-Winkel zur Diazonium-Gruppe bilden (Schema XIX).

Schema XIX



Der wichtigere Grund für die bevorzugte Bildung von 59 ist wohl in der Stabilität der durchlaufenen Zwischenstufe, eines Phenoniumions, zu suchen.

Daß der Anteil von 60 bei der Reaktion trotz der größeren Stabilität von II nur ungefähr halb so groß wie die Ausbeute an 58 ist, beruht wohl darauf, daß durch eine Wasserstoffverschiebung das stabilste Kation (61) gebildet wird. Es handelt sich in diesem Fall um ein tertiäres Kation, das zusätzlich noch durch eine Phenylgruppe in α -Stellung stabilisiert wird.

3.3.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen

Analog zu den vorherigen Desaminierungsreaktionen wurden die Alkohole wieder durch PGC aufgetrennt und 53, 59 und 60 auf ihre Konfiguration untersucht, 58 ist achiral.

Tabelle XI enthält die Werte der über Vergleich mit maximalen Literaturdrehwerten errechneten optischen Reinheiten, sowie die über die diastereomeren 2-Acetoxypropionsäureester durch analytische Gaschromatographie ermittelten Daten.

Bei den angegebenen Werten ist die optische Reinheit des Ausgangsmaterials (-)(S)-56 von 82,6% berücksichtigt.

Tabelle XI

Produkt	<u>53</u>	<u>59</u>	<u>60</u>
Konfiguration	(-)(S) ⁵¹⁾	(+)(S) ⁵⁵⁾	(-)(S) ⁵⁷⁾
$[\alpha]_D^{20}$ a)	- 14,90°	+ 26,14°	- 11,21°
$[\alpha]_D^{max}$	- 15,16° ⁵⁰⁾	+ 28,30° ⁵⁶⁾	+ 40,80° ⁵⁸⁾
Stereoch. aus $[\alpha]_D$	98,3% ^{b)}	92,4%	27,5%
Stereoch. aus Diast.	100%	92,7%	27,2%
Stereoch. Verlauf	Retention	Inversion	Inversion

a) Die Drehwerte wurden jeweils unverdünnt in einer 0,1 dm-Küvette gemessen.

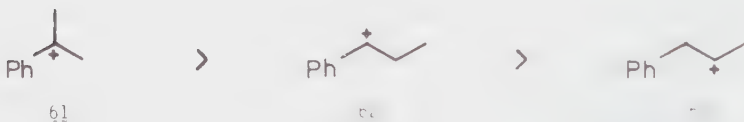
b) Der niedrigere Wert der optischen Reinheit von 53 über die Drehwertbestimmung ergibt sich, da eine optische Reinheit des Amins von 82,6% angenommen wurde (über 2-Acetoxypropionsäureester bestimmt). Bei Vergleich der gemessenen Drehwerte von 53 vor und nach der Desaminierungsreaktion ergibt sich $[\alpha]_D^{vor} = - 12,32^\circ$ und $[\alpha]_D^{nach} = - 12,29^\circ$, also ein Erhalt der opt. Aktivität von > 99,8%.

Das Direktsubstitutionsprodukt ist auch hier wieder (vergl. 3.2.2.2) unter 100%-iger Retention entstanden. Für das Methylwanderungsprodukt wurden nur 27,2% Erhalt der optischen Aktivität gefunden, während das Phenylwanderungsprodukt 92,7% Inversion, also eine hoch stereospezifische Bildungsweise zeigte.

3.3.3. Diskussion der Ergebnisse

Die annähernd stereospezifische Bildung von 59 deutet auf ein Phenoniumion als Zwischenstufe der Umlagerung hin. Auch in anderen Systemen ²⁷⁾³³⁾⁵⁹⁾ wurde ein hoch-stereospezifischer Verlauf der desaminativ induzierten Phenylwanderung an primäre Zentren beobachtet und daher ein Phenoniumion als produktbestimmende Zwischenstufe angenommen.

Für die Bildung sehr stabiler Phenoniumionen spricht auch die hohe Ausbeute an 59. Zwar sollten auch konformative Gründe (siehe Schema XIX) für das Bevorzugen einer Phenylwanderung eine Rolle spielen, ein Verhältnis von 12,7 : 1 für Ph : CH₃ ist damit aber nicht zu erklären. Die Stabilität der entstehenden freien Kationen kann auch nicht ausschlaggebend für das Produktverhältnis sein, da dann das Wasserstoffverschiebungsprodukt deutlich bevorzugt sein sollte:

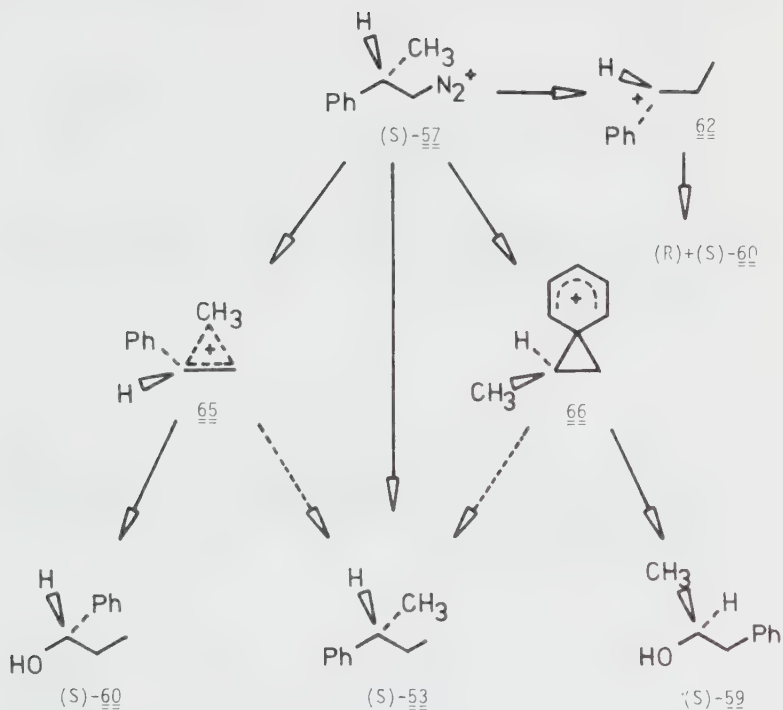


Das Produkt einer Phenylwanderung (63) wäre bei dieser Betrachtungsweise das energetisch ungünstigste. Grund für die Bevorzugung der Phenylwanderung muß also die große Stabilität des Phenoniumions im Gegensatz zu den weniger stabilisierten Zwischenstufen der Wasserstoff- bzw. Methylumlagerung sein.

Schema XX erläutert die möglicherweise durchlaufenen Zwischenstufen.

Vergleicht man den stereochemischen Verlauf der Methylwanderungen in den Systemen 2-Methyl-1-pentylamin (35) und 2-Phenyl-1-propylamin (56), so stellt man eine sehr viel stärkere Racemisierung für das phenylsubstituierte System fest. Man findet 27,2% Inversion für (S)-56 im Vergleich zu 69,4% für (R)-35. Ursache ist die erhöhte Stabilisierung der positiven Ladung im Kation 62 im Vergleich zum 3-Hexylkation, wodurch ein weitaus größerer Teil der Umlagerung über offene Ionen verläuft und somit zu Racemisierung führt.

Schema XX



Beispiele aus der Literatur zeigen, daß die Stereospezifität von Alkylwanderungen zu primären kationischen Zentren allgemein mit zunehmender Stabilisierung der Ladung am Ausgangspunkt der Umlagerung abnimmt. So erhält Rauleder³²⁾ bei der Desaminierung von 2-Methyl-1-butylamin für die Ethylwanderung 54,6% Inversion, während man für die desaminativ erzeugte Ethylwanderung im 2-Methyl-2-phenyl-1-butylsystem⁶⁰⁾ nur 18% Inversion am Ausgangspunkt der Umlagerung findet.

Es scheint also für das 2-Phenylpropylsystem zu gelten, daß bei der exothermen $1^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerung protonierte Cyclopropane weniger oder nur sehr kurzzeitig am Reaktionsgeschehen beteiligt sind. Wird eine

alkylverbrückte Zwischenstufe durchlaufen, so öffnet sie sich aufgrund der viel geringeren Stabilität sehr schnell zum energetisch günstigeren Benzylkation.

Ob der verbleibende Erhalt an optischer Aktivität durch Ablauf der Reaktion über verbrückte Ionen oder durch einen abschirmenden Effekt der Alkylgruppe zu erklären ist, kann mit den Ergebnissen aus diesem System allein nicht entschieden werden, da Folgeprodukte einer verbrückten Stufe analog 40, 41 und 42 im 2-Methyl-1-pentylsystem nicht auftreten. Variation der Alkylgruppen im 2-Phenylethylsystem Ph-CHR-CH₂NH₂ sollte deutlicher zeigen, ob ein starker Abschirmungseffekt durch die wandernde Alkylgruppe gegeben ist.

3.4. Desaminierung von (+)(S)-2-Phenyl-1-butylamin (72)⁶¹⁾

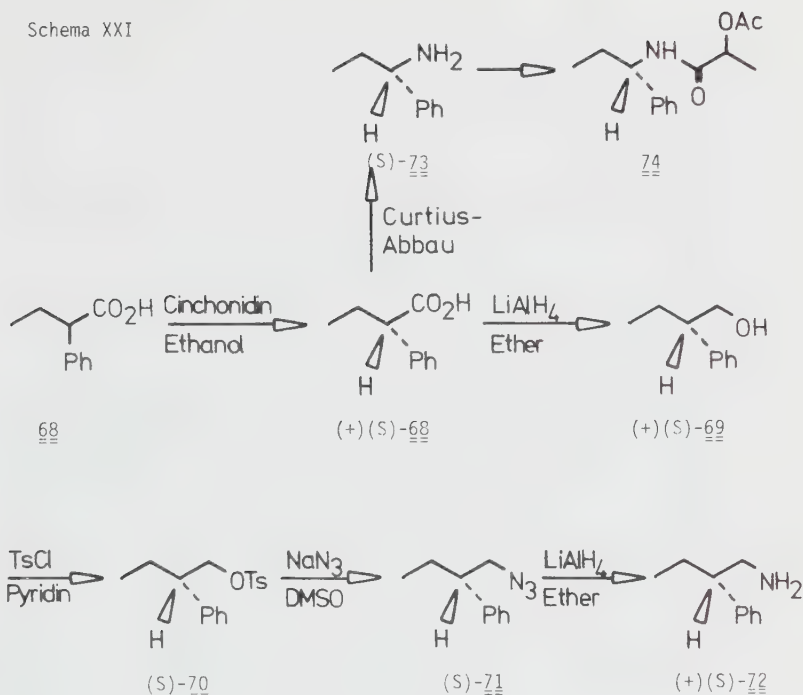
Um den Einfluß der Größe des Alkylsubstituenten im Ph-CHR-CH₂NH₂-System abschätzen zu können, wurde zunächst das 2-Phenyl-1-butylamin (72) mit R = C₂H₅ untersucht. Ein Vergleich des stereochemischen Verlaufs der Alkylwanderungen sollte Aufschluß über die Natur der durchlaufenen Zwischenstufen geben.

3.4.1. Synthese von (+)(S)-72

Analog Lit.⁶¹⁾ wurde 2-Phenylbuttersäure mit Cinchonidin umgesetzt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser in die Enantiomeren gespalten. Die freigesetzte Säure zeigte einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = +95,1^{\circ}$. Mit dem Literaturdrehwert von $[\alpha]_D^{23} = +96,5^{\circ}$ ⁶²⁾ ergibt sich eine optische Reinheit von 98,5%. Die gleiche enantiomere Reinheit wurde gefunden, wenn man die Säure über einen Curtiusabbau in das entsprechende Amin 73 überführte und die diastereomeren 2-Acetoxypropionsäureamide 74 gaschromatographisch analysierte. Eine Diastereomerenentrennung von 69 oder 72 (als Ester bzw. Amid der 2-Acetoxypropionsäure oder Trifluormethylmandelsäure) konnte zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht werden. Die absolute Konfiguration von 68 ist von Cram und Allinger⁶³⁾ als (+)(S) bestimmt worden.

Reduktion von (S)-68 mit Lithiumalanat in Ether ergab (+)(S)-69⁶⁵⁾ mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = +19,03^{\circ}$ (unv, l=1). Über den in der Literatur angegebenen maximalen Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = +19,45^{\circ}$ (unv, l=1)

Schema XXI



ergibt sich für 69 eine enantiomere Reinheit von 97,8%. Über das Tosylat 70 und das Azid 71 wurde (+)(S)-72 erhalten. Der Drehwert lag bei $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,32^{\circ}$ (unv, l=1), woraus sich mit dem maximalen Literaturdrehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,56^{\circ}$ (unv, l=1)⁶⁵⁾ eine optische Reinheit von 94,7% ergab. Daß die Umsetzung (+)(S)-69 $\rightarrow$ (+)(S)-72 dennoch vollkommen stereospezifisch verlief, kann am Drehwert des Direktsubstitutionsalkohols 69 gesehen werden, der vor der Desaminierung bei $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19,03^{\circ}$ lag, nach der Desaminierung einen Wert von $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19,01^{\circ}$ zeigte, was einer Abweichung < 1% entspricht.

3.4.2. Desaminierung von (+)(S)-72

3.4.2.1. Produktverteilung

Die Desaminierung von (+)(S)-72 wurde einmal mit $c_i = 0,092$ Mol/l unterhalb der CMC und einmal mit $c_i = 1,82$ Mol/l oberhalb der CMC durchgeführt, wobei die kritische Micellkonzentration für dieses System bei $c = 0,23$ Mol/l lag. Bei der Reaktion oberhalb der CMC wurde nur das Ethylwanderungsprodukt 78 auf sein stereochemisches Verhalten untersucht.

Wiederum wurden die Olefine nicht berücksichtigt und die Summe der entstandenen Alkohole gleich 100% gesetzt. In Schema XXII ist die formale Bildungsweise der bei der Desaminierung entstandenen Produkte angegeben. Die Identifizierung und Ausbeutebestimmung wurde über analytische Gaschromatographie durchgeführt.

Schema XXII

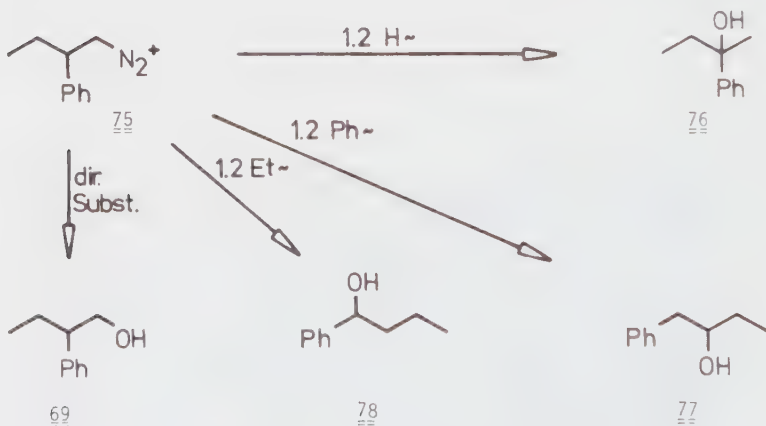


Tabelle XII enthält die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Zwei weitere Produkte von je 0,4% konnten nicht identifiziert werden.

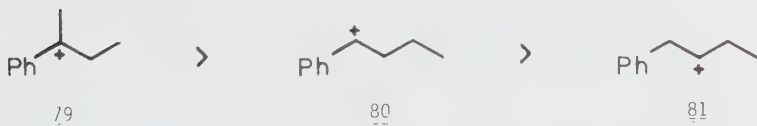
Deutlich ist in diesem System wieder ein Einfluß der Ausgangskonzentration auf die Produktverteilung zu finden. Mit steigender Konzentration nimmt, wie bisher beobachtet, die Direktsubstitution auf Kosten

Tabelle XII

Produkte	form. Bildungsweise	rel. Ausbeute	
		$c_1=0,092m$	$c_1=1,82m$
<u>69</u>	dir. Substitution	7,1%	2,9%
<u>76</u>	1.2 H ~	8,9%	14,9%
<u>77</u>	1.2 Ph ~	76,5%	75,4%
<u>78</u>	1.2 Et ~	6,7%	6,2%

der 1.2 Wasserstoffverschiebung ab. Das Phenylwanderungsprodukt ist auch in diesem System, wie schon bei der Desaminierung von 56, mit 76,5% Ausbeute das Hauptprodukt. Diese Tatsache und die in Tabelle XIII angegebenen stereochemischen Ergebnisse sprechen auch hier für ein Phenoniumion als produktbestimmende Zwischenstufe.

Auffallend ist der geringe Unterschied der Ausbeuten von 76 und 78. Im 2-Phenyl-1-propylsystem wurde für die analogen Produkte ein Verhältnis von H~ : CH₃~ = 2,3 : 1 gefunden, während hier nur noch ein Unterschied von 1,3 : 1 besteht. Als möglichen Grund für dieses veränderte Verhalten bei Wechsel von CH₃ zu C₂H₅ kann man anführen, daß die konformative Kontrolle stärker in den Vordergrund tritt (Schema XIX) und damit die größere Stabilität des tertiären Benzylkations 79 im Vergleich zum sekundären Benzylkation 80 keine so große Rolle mehr spielt.



3.4.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen

Die entstandenen Alkohole 69, 76, 77 und 78 wurden über PGC aufgetrennt, bei den erhaltenen Fraktionen zunächst eine Drehwertbestimmung vorgenommen und anschließend eine Veresterung mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid

durchgeführt.

Für den Alkohol 76 konnte die enantiomere Reinheit nur durch Vergleich mit maximalen Literaturdrehwerten erreicht werden. Eine Trennung der diastereomeren Ester aus verschiedenen optisch aktiven Säurechloriden erwies sich als nicht durchführbar. In Tabelle XIII sind alle erhaltenen stereochemischen Daten zusammengefaßt. Die optische Reinheit des Amins (+)(S)-72 von 98,5% ist dabei berücksichtigt.

Tabelle XIII

Produkt	<u>69</u>	<u>76</u>	<u>77</u>	<u>78</u>
Konfiguration	(+)(S) ⁶⁵⁾	(-)(S) ⁶³⁾	(-)(S) ⁶⁸⁾	(-)(S) ⁷¹⁾
$[\alpha]_D^{a)}$	+ 19,3°	- 1,48°	+ 33,96°	- 5,78°
$[\alpha]_D^{\max}$	+ 19,5° ⁶⁴⁾	-18,45° ⁷⁰⁾	+ 34,5° ⁶⁷⁾	+ 43,6° ⁶⁶⁾⁵⁷⁾
Enant.Reinh. nach $[\alpha]_D$	99% ^{b)}	7,9%	98,5%	13,3%
Enant.Reinheit nach Diast.	98,9% ^{c)}	-	96,8%	13,25%
Stereochemischer Verlauf	Retention	Inversion	Inversion	Inversion
Oberhalb der CMC	-	-	-	5,8% ^{d)}

- a) Gemessen wurde jeweils unverdünnt in einer 0,1 dm-Küvette.
b) Bei Drehwertvergleich des Alkohols 69 vor und nach der Desaminierung ergibt sich eine enantiomere Reinheit von 99,8% (siehe auch 3.3.2.2).
c) Die zunächst undurchführbar erscheinende Trennung der diastereomeren Ester von 69 konnte zu einem späteren Zeitpunkt auf Glassäulen erreicht werden.
d) Über Bildung der diastereomeren Ester bestimmt.

Die Konfigurationszuordnung der Alkohole wurde durch Vergleich mit den Literaturdrehwerten vorgenommen.

Wie erwartet verliefen die Direktsubstitution zu 69 und die Phenylwanderung zu 77 annähernd 100% stereospezifisch. Das Ethylwanderungsprodukt zeigte unterhalb der CMC 13,3% Inversion, oberhalb wurden nur 5,8% Inversion gefunden, was bei auftretenden Micelleffekten auch zu erwarten war. Die Wasserstoffverschiebung verlief mit 7,9% Inversion unter weitgehender Racemisierung.

3.4.3. Diskussion der Ergebnisse

Auch in diesem System stellt eine Phenoniumion-Zwischenstufe die einfachste Erklärung für die gefundenen stereochemischen Ergebnisse und den hohen Produktanteil an 77 dar.

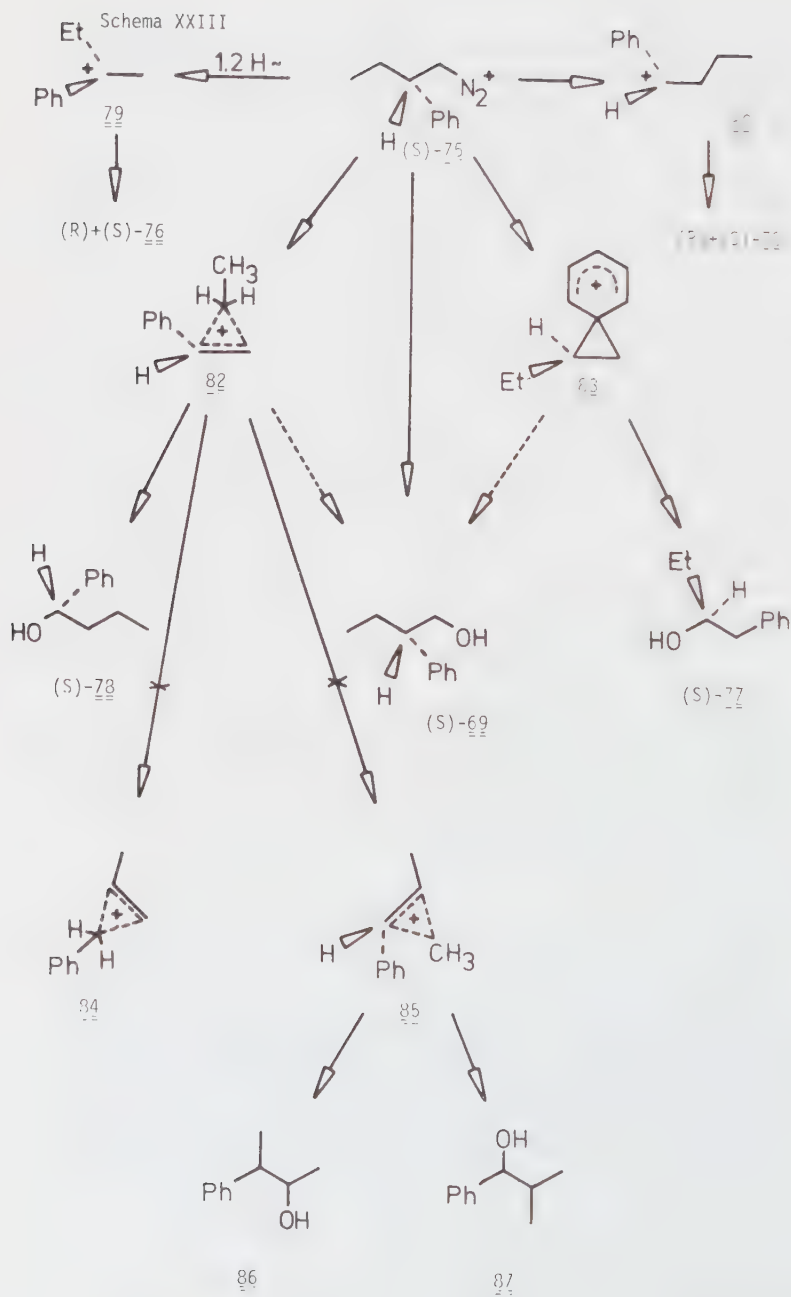
Ausgeschlossen werden kann eine Beteiligung von 84 und 85, also eine Äquilibration von 82 durch Protonenverschiebung (siehe Schema XXIII). Notwendige Folge einer Beteiligung dieser Zwischenstufe wäre die Bildung von 3-Phenyl-2-butanol (86), was durch Vergleich mit authentischem Material im GC ausgeschlossen werden konnte. Dadurch ist eine Bildung von 84, die aufgrund der viel ungünstigeren energetischen Verhältnisse noch unwahrscheinlicher ist, ebenfalls auszuschließen.

Das Produkt einer Wasserstoffverschiebung 76 wurde unter fast vollständiger Racemisierung gebildet, was auch schon in anderen Systemen beobachtet wurde.²⁷⁾³³⁾ Ursache dieser Racemisierung sollte die Bildung des stark stabilisierten tertiären Benzylkations 79 sein.

Ein Verlust der optischen Reinheit durch gaschromatographische Abtrennung konnte ausgeschlossen werden, da sich auch nach mehrmaliger PGC-Trennung der Drehwert der Probe nicht änderte. Für das Ethylwanderungsprodukt wurde der Erhalt der optischen Aktivität bei der Aufarbeitung dadurch nachgewiesen, daß bei mehrmaliger PGC-Abtrennung und jeweils anschließender Untersuchung der 2-Acetoxypropionsäureester Abweichungen < 2% beobachtet wurden. Unverständlich erscheint daher die Differenz der Ergebnisse für die Ethylwanderung im Vergleich zur Desaminierungsreaktion von Gruber,²⁷⁾⁶¹⁾ der oberhalb der CMC für die Ethylwanderung 28% Inversion fand. Die Ursache ist wohl bei der damals noch unzulänglichen präparativen Abtrennung von 78 zu suchen.

Schema XXIII zeigt die mögliche Entstehungsweise der gefundenen Produkte.

Ein Vergleich des stereochemischen Verlaufs der Alkylwanderungen im 2-Phenyl-1-butylsystem (72) und im 2-Phenyl-1-propylsystem (56) zeigt für den Fall der Ethylwanderung eine deutlich größere Racemisierung. Den gefundenen 27,2% Inversion für die Methylverschiebung stehen nur 13,3% Inversion im Fall der Ethylverschiebung gegenüber. Diese Ergebnisse sprechen gegen die Vermutung, daß der restliche Erhalt der Stereospezifität auf einer einseitigen Abschirmung des Moleküls, verursacht durch die wandernde Alkylgruppe, beruht.



In diesem Fall müßte ein Wechsel zur sterisch anspruchsvolleren Ethylgruppe mit einer größeren Stereoselektivität verbunden sein.

Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten ergibt sich bei Vergleich der verbrückten Stufen 65 und 82. Sie unterscheiden sich nur durch die Art der verbrückenden Alkylgruppe. Da im ethylsubstituierten System eine größere Racemisierung gefunden wird, kann man auf eine geringere Beteiligung der verbrückten Stufe 82 am Reaktionsgeschehen schließen. Die Ursache dafür muß bei der unterschiedlichen Stabilität von 65 und 82 gesucht werden, d.h. es müßte eine Destabilisierung verbrückter Strukturen mit steigendem Anspruch der wandernden Gruppe gefordert werden.

In analogen Systemen ohne die entsprechende Phenylgruppe (siehe 3.2.3) sind die Unterschiede im stereochemischen Verhalten bei Variation der Alkylgruppe sehr gering. Die verbrückende Alkylgruppe scheint dort keinen oder nur sehr geringen Einfluß auf die Art der durchlaufenen Zwischenstufen zu haben. Möglicherweise wird das unterschiedliche Verhalten dadurch verursacht, daß die höhere Stabilität des entstehenden freien Kations in Phenylsystem eine größere Selektivität bezüglich des Stabilisierungseffektes durch Alkylgruppen auf verbrückte Zwischenstufen nach sich zieht.

Einen zusätzlichen Beitrag zur stärkeren Racemisierung von 78 kann eventuell die größere Stabilität von 80 im Vergleich zu 62 durch den vermehrten induktiven Effekt liefern. Allerdings sollte dieser Einfluß sehr gering sein.

3.5. Desaminierung von (-)(S)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butylamin (96)

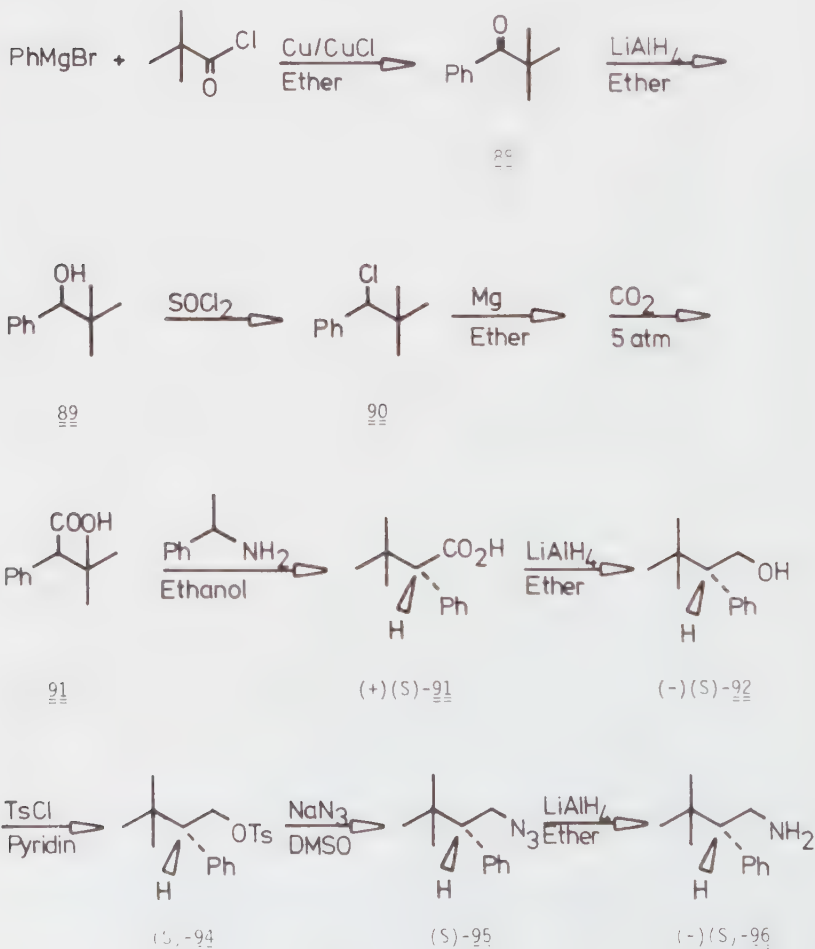
Um die bisher vermutete Tendenz bei der Alkylumlagerung phenylsubstituierter primärer Ethylamine $\text{Ph-CHR-CH}_2\text{NH}_2$ bestätigen zu können, wurde als nächstes System 3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butylamin (96) mit $\text{R} = \text{tert.-Butyl}$ gewählt. Durch Einbau der sterisch sehr anspruchsvollen Gruppe sollte ein deutlicher Effekt auf das stereochemische Verhalten der Alkylverschiebungen zu erwarten sein.

3.5.1. Synthese von (-)(S)-96

Zur Darstellung von 96 wurde zunächst das Grignard-Reagenz aus Phenyl-

bromid unter Cu/CuCl-Katalyse mit 2,2-Dimethylpropionsäurechlorid zu 2,2-Dimethylpropiophenon (88) umgesetzt. Reduktion mit Lithiumalanat in Ether ergab 89, das mit Thionylchlorid zum 2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propylchlorid 90 reagierte. Umsetzung des daraus hergestellten Grignard-

Schema XXIV



Reagenzes mit CO_2 bei 5 atm ergab nach Hydrolyse 91. Anschließend wurden aus der Säure mit optisch aktivem (+)-2-Phenylethylamin die entsprechenden diastereomeren Salze gebildet, die durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser getrennt werden konnten. Nach Freisetzen der Säure mit verdünnter Salzsäure erhielt man (+)-91 mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{27} = +62,47^\circ$ (CHCl_3 , $c=6,38$). Über den Literaturdrehwert von $[\alpha]_D^{27} = +62,9^\circ$ (CHCl_3 , $c=7$)⁷³ ergibt sich für 91 eine optische Reinheit von 99,3%. (-)-91 kam die (S)-Konfiguration zu.⁷⁴ Weitere Umsetzung mit Lithiumalanat in Ether ergab (+)(S)-92. Der Drehwert betrug $[\alpha]_D^{27} = -2,29^\circ$ (CHCl_3 , $c=6,001$), also 96,3% des maximalen Literaturdrehwertes von $[\alpha]_D^{25} = +2,38^\circ$ (CHCl_3 , $c=5,988$).⁷⁴ 92 muß die Konfiguration (-)(S) zugeordnet werden. Die Bestimmung der enantiomeren Reinheit von (-)(S)-92 über die diastereomeren 2-Acetoxypropionsäureester ergab einen Wert von $100 \pm 1\%$. Übliche Umsetzung mit Tosylchlorid in Pyridin und Natriumazid in Dimethylsulfoxid führte nach Reduktion mit Lithiumalanat in Ether wie erwartet stereospezifisch zu (-)(S)-96. Daß auch in diesem System auf dem Wege 91 $\rightarrow$ 96 keine Racemisierung eingetreten war, konnte wiederum durch Vergleich der enantiomeren Reinheiten des Direktsubstitutionsalkohols 92 vor und nach der Desaminierung bestätigt werden. Das Amin (-)(S)-96 besaß einen Drehwert von $\alpha_D^{27} = -1,604^\circ$. Ein Vergleich mit Literaturdrehwerten konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden, da optisch aktives 96 bisher unbekannt ist.

3.5.2. Desaminierung von (-)(S)-96

3.5.2.1. Produktverteilung

Da keine neuen Aspekte durch Micelleffekte zu erwarten waren, wurde in diesem Fall auf eine Desaminierung oberhalb der CMC verzichtet und nur eine Desaminierung mit $c_i = 0,048 \text{ Mol/l}$ durchgeführt. Die CMC lag bei $c = 0,11 \text{ Mol/l}$.

Die Reaktion wurde wie üblich bei einem pH-Wert von $\sim 3,4$ durchgeführt, die Aufarbeitung geschah analog zu den vorherigen Systemen. Entstandene Olefine wurden nicht berücksichtigt, die Summe der entstandenen Alkohole gleich 100% gesetzt. Auch in diesem System erfolgte die Produktauflärung teils durch Vergleich mit authentischem Material im analy-

tischen GC, teils durch spektroskopische Untersuchung; die Ausbeutebestimmung wurde ebenfalls über die analytische Gaschromatographie durchgeführt. Die so erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle XIV aufgeführt. Schema XXV zeigt die formale Bildungsweise der Produkte:

Schema XXV

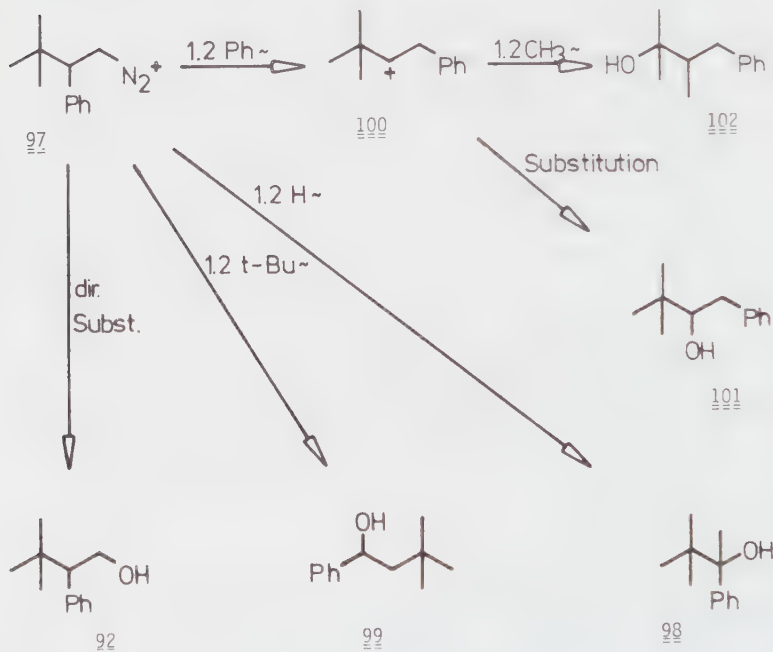


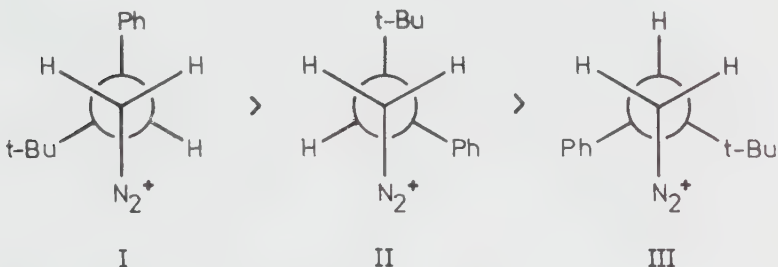
Tabelle XIV

Produkte	form.Bildungsweise	rel.Ausbeute
<u>92</u>	dir. Substitution	5,2%
<u>98</u>	1.2 H ~	10,7%
<u>99</u>	1.2 t-Bu ~	32,9%
<u>101</u>	1.2 Ph ~	3,9%
<u>102</u>	1.2 Ph ~ / 1.2 CH ₃ ~	40,9%

Zwei Produkte zu 2,7% bzw. 2,8% und einige kleinere Peaks $< 0,3\%$ konnten nicht identifiziert werden.

In diesem System ist also das Produkt einer Folgeumlagerung $\underline{102}$ in sehr hohem Maße entstanden, es stellt das Hauptprodukt der Reaktion dar, während das Produkt einfacher Phenylwanderung $\underline{101}$ nur noch zu 3,9% gefunden wird.

Die schon für das 2-Phenyl-1-butylamin ($\underline{72}$) gefundene verstärkte konformative Kontrolle verglichen mit dem 2-Phenyl-1-propylsystem ($\underline{56}$) tritt hier in noch größerem Maße auf. Mit 32,9% Anteil erreicht das tert.-Butylwanderungsprodukt schon fast die Größenordnung der Phenylwanderungsprodukte $\underline{101}$ und $\underline{102}$ mit insgesamt 44,8% Beteiligung am Reaktionsgeschehen.



Für das System $\underline{96}$ findet man ein Verhältnis von $\underline{101}/\underline{102} : \underline{99} : \underline{98}$ von 4,2 : 3,1 : 1. Die Desaminierung von $\underline{72}$ hatte entsprechend $\text{Ph} \sim : \text{R} \sim : \text{H} \sim = 8,6 : 0,75 : 1$ ergeben, d.h. im ethylsubstituierten System überwiegt nicht, wie hier, die konformative Kontrolle; die größere Stabilität des Wasserstoffverschiebungsproduktes $\underline{76}$ ist bei dieser Reaktion ausschlaggebend. Dieser Effekt ist für das methylsubstituierte System $\underline{56}$ in verstärktem Maße zu beobachten. Hier wurde ein Verhältnis von 5,5 : 0,4 : 1 gefunden, was einer deutlichen Bevorzugung des Wasserstoffverschiebungsproduktes $\underline{58}$ als dem Produkt des stabilsten Kations entspricht.

Für das Produkt der Direktsubstitution wird in allen Fällen ein vergleichbarer Wert beobachtet.

Daß die Folgeumlagerung der Phenylwanderung einen so großen Anteil am

Reaktionsgeschehen hat, kann durch die günstigen energetischen Voraussetzungen erklärt werden, denn die vorliegende Umwandlung eines sekundären Kations in ein tertiäres sollte mit einem Energiegewinn von $\sim 46 - 59 \text{ kJ/Mol}$ ⁷⁵⁾ verbunden sein. Das begründet auch den Unterschied zu analogen Systemen, ³³⁾ bei denen für das Verhältnis von Phenyl- und Folgeumlagerung Werte von $\sim 4 : 1$ gefunden werden. Dabei handelt es sich nämlich um eine isoenergetische $2^{\circ} \rightarrow 2^{\circ}$ -Umlagerung.

3.5.2.2. Stereochemischer Verlauf der Umlagerungen

Wie auch in den bisher untersuchten Systemen wurde die Reaktionslösung durch PGC aufgetrennt, die erhaltenen fünf Fraktionen anschließend nach der Drehwertbestimmung mit einem Überschuß 2-Acetoxypropionsäurechlorid verestert und im analytischen GC untersucht. Die auf diese Weise erhaltenen Daten sind in Tabelle XV angegeben.

Da dem Amin eine optische Reinheit von 100% (bestimmt durch Veresterung des Alkohols 92) zukam, brauchte keine weitere Korrektur vorgenommen zu werden. Die optische Reinheit des Säurechlorids wurde berücksichtigt.

Tabelle XV

Produkt	<u>92</u>	<u>98</u>	<u>99</u>	<u>101</u>	<u>102</u>
Konfiguration	(-)(S) ⁷⁴⁾	(-)(S) ^{a)}	(-)(S) ^{a)}	(+)(R) ^{a)}	(-)(R) ^{a)}
$[\alpha]_D$	- 2,29 ^{b)}	-	- 2,95 ^{0 c)}	-	- 30,13 ^{0 c)}
$[\alpha]_D^{\max}$	+ 2,38 ⁰⁷³⁾	-	-	-	-
en.Reinh.nach $[\alpha]_D$	96,3%	-	-	-	-
en.Reinh.nach Diast.	100%	5,6%	3,3%	95,7%	98,3%
stereochem.Verlauf	Retention	Inversion	Inversion	Inversion	Inversion

a) Die Festlegung der Konfiguration der in der Literatur nicht beschriebenen Alkohole wird im Folgenden erläutert.

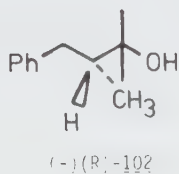
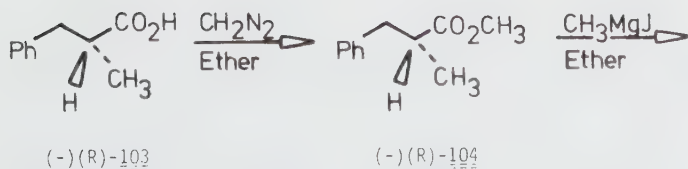
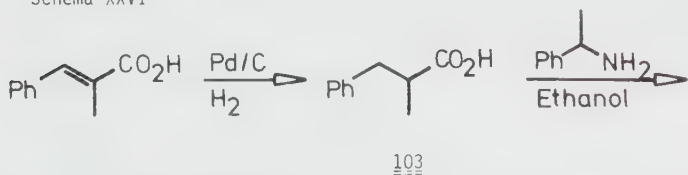
b) $(CHCl_3, c=6,001)$

c) $\alpha \text{ } 25^\circ$, (unv, l=0,1), die Dichte wurde nicht berücksichtigt.

98 und 101 konnten nur gemeinsam abgetrennt werden, da aufgrund der

geringen Menge an 101 eine mehrmalige Fraktionierung über PGC nicht möglich war. Daher konnten auch keine Drehwerte ermittelt werden. Da die absoluten Konfigurationen für die Alkohole 98, 99, 101 und 102 in der Literatur nicht beschrieben sind, wurden sie zunächst durch Vergleichssynthese oder Korrelation mit bekannten Daten festgelegt. Der Alkohol der Phenyl- und anschließenden Methylverschiebung 102 zeigte einen Drehwert von $-30,13^{\circ}$. Unabhängige Synthese des optisch aktiven Alkohols erfolgte ausgehend von 2-Methylzimtsäure (Schema XXVI). Hydrierung mit Wasserstoff und Pd/C-Katalysator ergab 2-Methyldihydrozimtsäure (103), die über die diastereomeren Salze aus optisch aktivem (+)-2-Phenylethylamin durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol in die Enantiomeren gespalten wurde. Drehwertvermessung ergab $[\alpha]_D^{25} = -17,96^{\circ}$, was bei einem maximalen Literaturdrehwert von $[\alpha]_D^{22} = -29,3^{\circ}$ ⁷⁶⁾ einer optischen Reinheit von 61,2% gleichkommt. (-)-103 wurde die (R)-Konfiguration zugeordnet. ⁷⁷⁾ Nach Veresterung mit Diazomethan in Ether und einer Grignardreaktion mit Methylmagnesium-

Schema XXVI



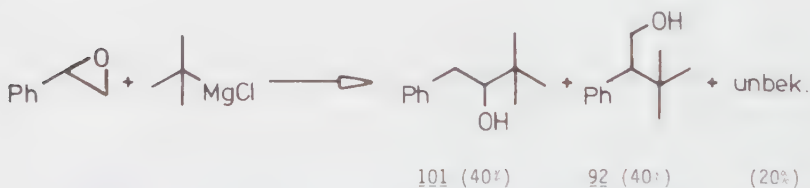
jodid wurde 102 mit einem Drehwert von $\alpha_D^{23} = -19,55^\circ$ erhalten, was gut mit dem bei der Desaminierungsreaktion für 102 gefundenen Wert übereinstimmt.

Da bei der Umsetzung $(-)(R)\text{-}\underline{103} \rightarrow \underline{102}$ das optisch aktive Zentrum nicht berührt wurde, kommt auch 102 die absolute Konfiguration $(-)(R)$ zu. Die an die Phenylumlagerung sich anschließende Methylverschiebung ist also unter Inversion der Konfiguration verlaufen.

Da sowohl die Wasserstoff- als auch die tert.-Butylverschiebung mit fast vollständiger Racemisierung verlaufen sind, die absolute Konfiguration also nicht sehr wesentlich für die Diskussion des stereochemischen Verlaufs erscheint, wurde auf eine unabhängige Synthese der entsprechenden optisch aktiven Alkohole verzichtet.

Ein Versuch, 99 durch eine Grignardreaktion von tert.-Butylmagnesiumchlorid bzw. tert.-Butyllithium mit Styroloxid zu synthetisieren, führte trotz Variation der Versuchsbedingungen immer zum unerwarteten Produkt 92, das einer Reaktion an der höhersubstituierten Seite des Styroloxids entspricht.

Schema XXVII



101 muß das Produkt des vorher gebildeten Aldehyds mit dem Grignardreagenz sein.

Die Erfahrung zeigt, daß Homologe einer Verbindungsreihe mit sehr ähnlicher Struktur bei gleichem Drehsinn gleiche absolute Konfiguration besitzen. Bei Berücksichtigung dieser Tatsache kommt sowohl 98 wie auch 99 die $(-)(S)$ -Konfiguration zu, was einem Reaktionsverlauf unter Inversion gleichkommt. Diese Annahme scheint auch im Rahmen der bisher untersuchten Systeme vernünftig zu sein.

In allen bisher untersuchten analogen Systemen verlief die Phenyl-

umlagerung völlig stereospezifisch unter Inversion. Retention der Konfiguration wurde in keinem Fall beobachtet. Auch in diesem System findet man für 101 95,7% optische Reinheit. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit kommt 101 damit die (+)(R)-Konfiguration zu.

3.5.3. Diskussion der Ergebnisse

In der Diskussion dieses Systems soll zunächst auf das auffällige Verhalten der Phenylwanderungsprodukte 101 und 102 eingegangen werden. Stereochemisch zeigt das Phenyl-/Methylumlagerungsprodukt 102 einen fast vollständigen Erhalt der optischen Aktivität. Diese Beobachtung läßt sich, wie bisher geschehen, am einfachsten mit einer verbrückten Struktur als Zwischenstufe vereinbaren. Schema XXVIII zeigt unter anderem den wahrscheinlich durchlaufenen Weg dieser Umlagerung. Das Phenoniumion 107 wird durch die wandernde Methylgruppe unter vollständiger Inversion der Konfiguration geöffnet. Die Abwesenheit eines offenen 3,3-Dimethyl-1-phenyl-2-butylkations schließt eine Racemisierung von 102 ebenso aus wie die von 101. Der vollständige Verlauf über das Phenoniumion 107 kann hier also, ebenso wie in den vorherigen Systemen, als gesichert angesehen werden.

Eine sich an die Bildung der alkylverbrückten Struktur 106 anschließende Äquilibration zu 108 oder 109 kann ausgeschlossen werden, da das Produkt 113 bei gaschromatographischem Vergleich nicht nachgewiesen werden konnte. Damit ist auch die Bildung von 111 oder 112 unwahrscheinlich, da 108 energetisch noch ungünstiger sein sollte.

Das Produkt einer Wasserstoffverschiebung 98 hat sich unter fast vollständiger Racemisierung gebildet, was auch schon im 2-Phenyl-1-butylsystem gefunden wurde. Ursache dafür wird die sehr große Stabilität und damit lange Lebensdauer des entstehenden tertiären Benzylkations sein.

Das Produkt einer Alkylverschiebung 99 zeigt von den hier betrachteten Systemen mit $R = CH_3$, C_2H_5 und C_4H_9 das größte Ausmaß an Racemisierung. Für die Methylverschiebung waren 27,2%, für die Ethylwanderung 13,3% Inversion gefunden worden. Der Wert von 3,3% Inversion für die jetzt untersuchte tert.-Butylwanderung scheint den vermuteten Trend zu bestätigen.

$1^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerungen an sich schon ungünstigen Verlauf über verbrückte Ionen energetisch noch ungünstiger werden lassen. Dadurch können geringfügige strukturelle Veränderungen größere Wirkung zeigen.

4. Abschließende Zusammenfassung

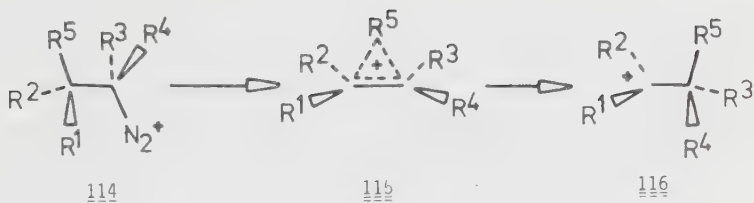
Zusammenfassend kann als Aufgabe dieser Arbeit genannt werden, weitere Daten über die Natur der kationischen Zwischenstufe anhand der Desaminierung geeigneter optisch aktiver oder deuterierter Amine zu erhalten.

Im Falle der Desaminierung von 2-Ethyl-1-methylbutylamin (-)(R)-8 bieten protonierte Cyclopropane und deren gegenseitige Umwandlung durch Protonenverschiebung von Ecke zu Ecke eine plausible Erklärung für die Struktur und Stereochemie der Reaktionsprodukte, für die unterschiedliche Stereospezifität am Ausgangspunkt der Ethyl- und der formalen Ethyl-/1.3 Wasserstoffverschiebung und für die Verteilung des Deuteriums bei der Desaminierung von [1-D]-8 und [2-D]-8. Kann man für einzelne Beobachtungen auch alternative Deutungen anbieten, bleibt die Konsistenz des Gesamtbildes doch bemerkenswert. Für die isoenergetischen Umlagerungen besitzen alkylverbrückte Ionen also direkten Zwischenstufencharakter, der durch die Konkurrenz von Umlagerung und Lösungsmittelangriff noch unterstrichen wird.

Die exotherme $1^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerung der primären Diazoniumionen 36, 57, 75 und 97 verläuft mit $R^5 = \text{Alkyl}$ unter weit größerem Verlust der Chiralität. Hier muß also ein partieller Verlauf des Reaktionsgeschehens über offene Kationen diskutiert werden.

Bildet sich aus einem primären Diazoniumion eine verbrückte Stufe 115, die aufgrund des fehlenden induktiven Effektes ($R^3 = R^4 = H$) instabiler als die in $2^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerungen durchlaufenen Zwischenstufen sein sollte, so wird diese sich leichter zum sekundären Kation 116 ($R^2 = R^3 = R^4 = H$) öffnen. Während für die hoch-stereospezifisch verlaufenden isoenergetischen $2^0 \rightarrow 2^0$ -Umlagerungen angenommen werden muß, daß die nucleophile Substitution durch das Lösungsmittel vorwiegend auf der Stufe des verbrückten Kations 115 stattfindet, erfolgt bei der exothermen Umlagerung mit $R^3 = R^4 = H$ auch Öffnung zu 116 und damit Racemisierung des entstehenden Alkohols.

Schema XXX



Handelt es sich bei R^1 und R^5 um Alkylsubstituenten (36), muß jedoch auch die Beteiligung von 115 als Zwischenstufe gefordert werden, da sonst weder das Entstehen der Produkte 40, 41 und 42 noch das stereochemische Verhalten der Umlagerungen zu erklären sind.

Bei Einführen einer Phenylgruppe in R^1 -Position (56, 72 und 96) findet in noch größerem Umfang Racemisierung statt. Verursacht wird dieses Verhalten durch die Stabilisierung der positiven Ladung im offenen Kation 116, was zur vermehrten Öffnung von 115 führt. Fraglich erschien, ob auch für diese Systeme ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$) ein verbrücktes Ion 115 als Zwischenstufe der Alkylumlagerungen angenommen werden muß, oder ob die verbleibende Stereospezifität auch mit der Abschirmung offener Kationen durch den wandernden Alkylrest R^5 zu erklären ist.

Die zur Beantwortung dieser Frage untersuchten Systeme mit $R^5 = \text{CH}_3$, C_2H_5 und tert.-Butyl deuten darauf hin, daß eine sterische Abschirmung durch den wandernden Alkylrest nicht der ausschlaggebende Faktor ist. Man findet in der oben genannten Reihenfolge 27%, 13% und 3% Inversion am Ausgangspunkt der Umlagerung. Im Falle einer sterischen Abschirmung muß mit steigendem sterischen Anspruch der wandernden Gruppe eine Erhöhung der Stereoselektivität der Umlagerung gefordert werden. Es scheinen also andere Gründe für die partielle Inversion maßgeblich zu sein.

Zu diskutieren ist hier zum einen die mit dem induktiven Effekt der Alkylgruppe wachsende Stabilität von 116, zum anderen der Einfluß der Struktur von R^5 auf das verbrückte Ion 115. Der gefundene Trend bei den stereochemischen Untersuchungen der Systeme 56, 72 und 96 läßt eine Destabilisierung des Kations 115 mit wachsender Größe der Alkylgruppe R^5 vermuten. Es bedarf allerdings noch weiterer Untersuchungen, um hierüber genauere Angaben machen zu können.

EXPERIMENTELLER TEIL

5. Geräte und Betriebsbedingungen

5.1. Gaschromatographie

5.1.1. Analytische Gaschromatographie

Gerät : Perkin-Elmer F-20 und F-22 Fraktometer
Trärgas : Stickstoff, Eingangsdruck 0,8 - 2,0 atm
Durchfluß : 1 ml/Min, Teilverhältnis 1:150 bis 1:200
Nebenfluß : 150-200 ml/Min
Detektor : Flammenionisationsdetektor (FID)
Säulen : a) Stahlkapillarsäulen, $\varnothing$ 0,25 mm
 50 m Carbowax 20-M + KOH (CW + KOH)
 50 m Polypropylenglykol (12-G 3)
 100 m Polypropylenglykol
 b) Glaskapillarsäulen, $\varnothing$ 0,28 - 0,38 mm
 25 m, 40 m und 50 m Marlophen
 30 m, 45 m, 79 m und 106 m Carbowax + KOH (CW + KOH)
 25 m, 47 m, 55 m und 109 m Carbowax (CW)

5.1.2. Präparative Gaschromatographie

Gerät : Varian Aerograph 90-P und 920
Trärgas : Helium
Durchfluß : 90 - 160 ml/Min
Detektor : Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD)
Säulen : a) 6 m gepackte Stahlsäulen, $\varnothing$ 8 mm
 Silikonöl (SE 52)
 20% CW + 3% KOH auf Chromosorb W
 Fluorsilikonöl QF 1 auf Chromosorb W
 b) 4,5 m Glassäulen, $\varnothing$ 9 mm
 Marlophen
 Carbowax

5.1.3. Auswertung der Gaschromatogramme

Die Produkte wurden durch Vergleich mit authentischen Proben anhand der Retentionszeiten oder nach gaschromatographischer Abtrennung durch Spektren oder Elementaranalysen identifiziert. Die angegebenen Retentionszeiten sind gemessen vom Zeitpunkt der Einspritzung bis zum Maximum der Registrierung durch den Detektor. Die relativen Produktausbeuten wurden über die Flächenverhältnisse der Peaks im analytischen Gaschromatogramm ermittelt; die Berechnung geschah mit Hilfe folgender Integratoren:

Hewlett Packard, Modell 3370/1B, Infotronics CRS 208 und Perkin-Elmer, Minigrator M-2.

5.2. Spektroskopische Methoden

5.2.1. Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem "Perkin-Elmer-Gitterspektrometer 257" aufgenommen. Es sind jeweils die Lagen der intensiven Banden in cm^{-1} angegeben. Flüssige Substanzen wurden gewöhnlich als Film zwischen NaCl-Platten, Feststoffe als Nujol-Verreibung oder in Lösung vermessen.

5.2.2. ^1H -Kernresonanzspektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit den 60 MHz-Geräten A-60 und T-60 der Firma Varian aufgenommen. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS). Die Spektren sind in tabellarischer Form angegeben. Die Buchstaben S,D,T,Q,M bedeuten dabei Singulett, Dublett, usw. Konnte keine eindeutige Zuordnung bezüglich der Signalaufspaltung getroffen werden, wurde die Bezeichnung "kompl.Signal" gewählt.

5.2.3. Massenspektroskopie

Die Aufnahme der Massenspektren wurde mit dem Gerät "Varian MAT CH 5" durchgeführt, wofür ich Herrn Dr. D. Müller danken möchte.

5.3. Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem "Perkin-Elmer-Polarimeter, Typ 141" in thermostatisierten Küvetten gemessen.

5.4. Schmelzpunkte, Analysen, Brechungsindices

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Mikroheiztisch der Firma Reichert nach der Kofler'schen Methode. Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Labor Ilse Beetz in Kronach durch. Brechungsindices wurden mit dem Refraktometer Opton der Firma Zeiss bestimmt.

5.5. Bestimmung der Oberflächenspannung

Zur Bestimmung der kritischen Micellkonzentration CMC der protonierten Amine wurde die Oberflächenspannung in Abhängigkeit der Konzentration vermessen. Die Daten wurden mit einem Tensiometer der Firma Krüss, Hamburg, nach der Bügel-Methode von Lecompte du Nöuy bei 25°C (thermostatisiert) ermittelt. Hierzu wurde das Amin mit verdünnter Perchlorsäure auf pH 3,3 eingestellt. Es wurde die Zugspannung (dyn/cm) in Abhängigkeit von $\lg c$ aufgetragen und die CMC als Schnittpunkt der beiden extrapolierten Äste der Kurve erhalten.

6. Synthesen und Umsetzungen zu 3.1

6.1. (-)(R)-2-Ethyl-1-methylbutylamin, 8²¹⁾

6.1.1. (-)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-propionsäureethylester, 1⁷⁸⁾

30 g (0,25 Mol) (-)(S)-2-Hydroxypropionsäureethylester und 125 ml 2,3-Dihydro-4H-pyran wurden mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und nach Abklingen der exothermen Reaktion noch 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Aufarbeiten einer kleinen Probe wurde der vollständige Umsatz IR-spektroskopisch durch Verschwinden der OH-Bande bei 3450 cm^{-1} überprüft.

Nach Zugabe von etwas festem NaHCO_3 wurde das überschüssige Dihydropyran bei 28 Torr und 25°C abdestilliert.

Das Rohprodukt wurde ungereinigt zu 6.1.2 eingesetzt.

Ausbeute : 51,5 g Rohprodukt

IR (Film) : 2940/2870/1740/1450/1200/1125/1100/1030/1020/985/875/820 cm^{-1}

6.1.2. 3-Ethyl-2-(2-tetrahydropyranyloxy)-3-pentanol, (S)-2 ⁷⁹⁾

Zu 14,6 g Magnesium (0,6 Mol) in 75 ml abs. Ether wurden 65,4 g (0,6 Mol) Ethylbromid in 175 ml abs. Ether getropft. Nach einstündigem Erwärmen unter Rückfluß wurden 51,5 g 1 in 250 ml abs. Ether hinzugegeben. Anschließend wurde weitere zwei Stunden erwärmt, die Lösung mit 50 g Eis und 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert.

Die vereinigten Etherphasen wurden nach dem Ausschütteln mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der Rückstand fraktioniert destilliert.

Ausbeute : 48,5 g (89,7% d.Th., bezogen auf eingesetzten 2-Hydroxypropionsäureethylester)

Bp_{0,001} : $75 - 76^\circ\text{C}$

GC (50 m CW + KOH, 110°C) : 98,9% chem. rein

IR (Film) : 3460/2940/2880/1455/1380/1200/1130/1075/1025/990/960/875/
815 cm^{-1}

6.1.3. 2-(3-Ethyl-3-penten-2-yloxy)-tetrahydropyran, (S)-3

Zu 48,5 g (0,23 Mol) 2 in 450 ml trockenem Pyridin wurden unter Rückfluß 29,5 g (0,25 Mol) Thionylchlorid gegeben und nach Beendigung der exothermen Reaktion noch 1,5 h auf 140°C erhitzt. Nach der Hydrolyse mit 1300 g Eis und 500 g konz. HCl wurde die Reaktionslösung viermal mit je 600 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherauszüge zweimal mit je 200 ml 1n-HCl, einmal mit NaHCO_3 -Lösung und einmal mit Wasser gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet.

Anschließend wurde der Ether abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum kurzwegdestilliert.

Ausbeute : 25,3 g Rohprodukt

GC (50 m CW + KOH, 80°C) : $\sim 80\%$ rein, verunreinigt durch 3-Ethyl-2-

pentanon und 3-Ethyl-3-penten-2-ol

IR (Film) : 3080/3020/2960/2870/1570/1460/1440/1370/1200/1120/1075/1020/
990/910/875/810 cm^{-1}

6.1.4. (+)(S)-2-(3-Ethyl-3-pentan-2-yloxy)-tetrahydropyran, (S)-4

Da die Hydrierung des Rohproduktes 3 nur nach Vorbehandlung mit einem Überschuß an Katalysator gelang, wurde 3 zunächst in 250 ml Methanol mit frisch hergestelltem Raney-Nickel zum Sieden erhitzt, abfiltriert und anschließend mit neu zubereitetem Raney-Nickel bei 150 atm im Autoklaven hydriert.

(Hydrierungsversuche mit Pd/C führten nur nach gaschromatographischer Abtrennung, 6 m CW + KOH, 150°C, zum Erfolg)

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgezogen, anschließend die Reaktionsprodukte an einer 1 m Drehbandkolonne mit Kolonnenkopf bei einem Rücklaufverhältnis von 1 : 10 fraktioniert. Der auf dieser Stufe teilweise schon gebildete Alkohol 5 wurde verworfen, da die optische Reinheit dieses Produkts nur bei ~ 70% lag.

Ausbeute : 19,9 g (43,3% d.Th., bezogen auf eingesetztes 2)

Bp₁ : 56°C

α_{D}^{20} : + 10,91°

GC (50 m CW + KOH, 110°C): 98,9% chem. rein

IR (Film) : 2945/2875/1460/1440/1380/1350/1260/1200/1170/1140/1075/
1020/990/940/870/815 cm^{-1}

NMR (CCl₄):

δ /ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
1,0	T	7	6H
1,1	D	5	3H
1,1-1,8	kompl.Sign.		11H
3,2-4,0	kompl.Sign.		3H
4,5-4,8	M		1H

Elementaranalyse: C₁₂H₂₄O₂ (200,32)

ber.: C = 72,01%, H = 12,12%

gef.: C = 71,95%, H = 12,08%

6.1.5. (+)(S)-3-Ethyl-2-pentanol, 5

19,9 g (0,1 Mol) 4 wurden mit 65 ml 2n-HCl unter Zugabe von 65 ml Methanol für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Abspaltung des Pyranylrestes erfolgte dabei zu 98-99%.

Wurde ohne Zugabe von Methanol gearbeitet, erfolgte trotz intensiven Schüttelns auch nach sechs Tagen keine vollständige Umsetzung.

Die Reaktionslösung wurde anschließend mit 100 ml Ether versetzt und soviel dest. Wasser hinzugegeben, bis eine Phasentrennung erfolgte.

Es wurde noch zweimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherextrakte mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Um größere Produktverluste zu vermeiden, wurde das Lösungsmittel an der Drehbandkolonne abdestilliert. Die wäßrigen Rückstände wurden zur Ausbeuteerhöhung 7 d im Perforator extrahiert und analog aufgearbeitet. Fraktionierte Destillation erfolgte über eine Drehbandkolonne.

Umsetzung mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid in Pyridin (analog 11.2.1) ergab die diastereomeren Ester, die über analytisch-gaschromatographische Trennung für 5 eine enantiomere Reinheit von 95,4% ergaben. (GC-Bedingungen vergl. 6.4.2)

Ausbeute : 10,6 g (92,3% d.Th.)

$\text{Bp}_{48}^{\circ} : 78-79^{\circ}\text{C}$ Lit.^{80): $\text{Bp}_{50} = 82^{\circ}\text{C}$}

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : + 1,98^{\circ}$ (unv, l=1) Eine exakte Messung des Drehwertes konnte nur mit GC-gereinigtem Produkt (6 m CW + KOH, 150°C) erfolgen, da schon geringe Verunreinigungen durch 4 die Messung stark verfälschten.

IR (Film) : 3380/2960/2940/2880/1455/1375/1260/1140/1080/1040/955/
875 cm^{-1}

6.1.6. (S)-3-Ethyl-2-pentanol-p-toluolsulfonat, 6

Zu 10,6 g (0,09 Mol) 5 in 140 ml trockenem Pyridin gab man unter Rühren und Kühlen mit einer Eis-Kochsalzmischung innerhalb von einer Stunde portionsweise 19 g (0,1 Mol) Toluol-4-sulfochlorid. Man ließ die Reaktionslösung für 20 h bei Raumtemperatur stehen, wobei sich kristallines Pyridiniumhydrochlorid bildete. Der Endpunkt der Reaktion wurde dabei durch Entnahme kleiner Proben im IR am Verschwinden der OH-Bande er-

mittelt.

Nach Beendigung der Reaktion goß man die Reaktionslösung auf eine Mischung aus 330 g Eis und 270 g konz. HCl, schüttelte dreimal mit je 150 ml Ether aus und wusch die Etherauszüge mit verd. HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknete anschließend über Na_2SO_4 .

Das Lösungsmittel wurde abgezogen, man erhielt eine klare, ölige Flüssigkeit, die nach Umkristallisieren bei -70°C aus Petrolether weiße Kristalle bildete, die sich unter Erwärmung zersetzen.

Ausbeute : 23,3 g (96% d.Th.)

IR (Film): 2960/2930/2875/1595/1460/1355/1190/1175/1120/1095/995/920/
895/815/770/665 cm^{-1}

NMR (CCl_4):

δ/ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
0,85	M		6H
1,0-1,5	kompl.Sign.		5H
1,25	D	6	2H
2,48	S		3H
4,55	M		1H
7,3	D	9	2H
7,75	D	8	2H

6.1.7. (R)-2-Azido-3-ethylpentan, (R)-7

Zu 21,3 g (0,08 Mol) 6 in 300 ml Dimethylsulfoxid gab man 8,2 g (0,13 Mol) Natriumazid und rührte 20 h bei 80°C . Das Fortschreiten der Reaktion wurde dabei durch Entnahme kleiner Proben verfolgt, die in unten beschriebener Weise aufgearbeitet und IR-spektroskopisch vermessen wurden. Beobachtet wurde die Abnahme der charakteristischen Tosylatbanden bei 1175 und 1190 cm^{-1} und die gleichzeitige Zunahme der N_3 -Valenzschwingung bei 2100 cm^{-1} . Nach Beendigung der Reaktion goß man die Lösung in 2 l Eiswasser und schüttelte diese Mischung dreimal mit je 200 ml Ether aus. Die vereinigten Etherauszüge wurden mit 200 ml Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 der Ether am Rotavapor abgezogen.

Ausbeute : 8,3 g Rohprodukt

IR (Film) : 2960/ 2930/2870/2100/1460/1380/1255/1095/1015/915 cm^{-1}

6.1.8. (-)(R)-2-Ethyl-1-methylbutylamin, (-)(R)-8

Zu einer Suspension von 4 g (0,1 Mol) LiAlH_4 in 80 ml trockenem Ether tropfte man langsam unter Rühren und Kühlen mit Eis 8,3 g (0,06 Mol) des rohen Azids. Nach einer Reaktionszeit von 20 h kühlte man mit Eis auf 0°C und hydrolysierte die Reaktionslösung unter Rühren vorsichtig mit soviel Wasser, daß ein weißer Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit Ether gewaschen. Zur Abtrennung organischer Verunreinigungen wurden die vereinigten Etherlösungen weitgehend am Rotavapor eingengt und mit 10%-iger HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wurde nun zweimal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt, anschließend das Amin, das in der wäßrigen Phase als Hydrochlorid vorlag, durch Zugabe von 20%-iger NaOH wieder in Freiheit gesetzt.

Die erhaltene Mischung wurde dreimal mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen anschließend über K_2CO_3 getrocknet. Der Ether wurde abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Ausbeute : 3,9 g (46% d.Th., bezogen auf eingesetztes Tosylat)

Bp_{760}° : $138-139^\circ\text{C}$

α_D^{20} : $-0,31^\circ$ (unv, l=1)

GC (50 m CW + KOH, 130°C): 99,3% chem. rein

IR (Film) : 3350/3280/2950/2930/2870/1600/1460/1375/1260/1160/1125/
1025/810 cm^{-1}

NMR (CDCl_3):

δ/ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
1,0	D	5,5	3H
1,2	T	7	6H
0,9-1,4	kompl.Sign.		5H
3,0	M		1H
3,6	S		2H

Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}$ (115,22)

ber.: C = 72,95%, H = 14,87%, N = 12,16%

gef.: C = 72,86%, H = 14,86%, N = 12,28%

6.2. [1-D]-2-Ethyl-1-methylbutylamin, [1-D]-8

6.2.1. 3-Ethyl-2-pentanol, 5 ⁷⁹⁾⁸⁰⁾

In der üblichen Weise wurden 12,2 g (0,5 Mol) Magnesium in 50 ml abs. Ether mit 71 g (0,5 Mol) Methyljodid zum Grignardreagenz umgesetzt, dazu 40 g (0,4 Mol) 2-Ethylbutanal in 150 ml abs. Ether getropft. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde die Reaktionslösung vorsichtig solange mit NH_4Cl -Lösung versetzt, bis ein körniger Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gründlich mit Ether gewaschen und die vereinigten Etherphasen anschließend mit NaHSO_3 -, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach fünfstündigem Trocknen über MgSO_4 wurde der Ether abdestilliert, anschließend fraktioniert.

Ausbeute : 46,3 g (99% d.Th.)

BP_{50} : 80°C Lit.⁸⁰⁾: $\text{BP}_{50} = 82^\circ\text{C}$

GC (12-G 3, 110°C): 98,7% chem.rein

IR (Film) : 3380/2960/2880/1455/1375/1260/1140/1080/1040/955/875 cm^{-1}

6.2.2. 3-Ethyl-2-pentanon, 9

6.2.2.1. Pyridiniumchlorochromat

Zu 92 ml (0,55 Mol) 6m-HCl wurden 50 g (0,5 Mol) Chromtrioxid zügig unter Rühren zugegeben. Nach fünf Minuten wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und 39,6 g (0,5 Mol) Pyridin innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Bei weiterem Kühlen auf 0°C entstand ein orange-gelber Feststoff, der nach dem Absaugen im Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute : 99,25 g (92,3% d.Th.)

6.2.2.2. Oxidation von 5 ⁸¹⁾

Zu einer Suspension von 96,6 g Pyridiniumchlorochromat in 500 ml trockenem Methylenchlorid wurden rasch 34,8 g (0,3 Mol) des Alkohols 5 gegeben. Nach zwölfstündigem Erhitzen unter Rückfluß wurden 500 ml trockener Ether in Portionen zugegeben, der braune Schlamm jeweils gründlich ausgewaschen. Die gesammelten Lösungsmittelfractionen wurden zunächst einmal filtriert, anschließend kurzwegdestilliert, um die entstandenen

Chromsalze zu entfernen.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand fraktioniert destilliert.

Ausbeute : 31,0 g (90,6% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 138°C Lit.⁸²⁾¹⁰⁷⁾: Bp₇₆₀ = 138-9°C
IR (Film) : 2960/2930/2875/1710/1460/1385/1260/1225/1180/1140/1040/
960/910/825/705 cm⁻¹

6.2.3. [2-D]-3-Ethyl-2-pentanol, [2-D]-5

6.2.3.1. Reduktion mit LiAlD₄

Zu 2,9 g LiAlD₄ (0,07 Mol) in 200 ml trockenem Ether wurden 30 g (0,26 Mol) 9 in 100 ml abs. Ether getropft. Nach 2 h konnte ein vollständiger Umsatz durch Untersuchung im IR festgestellt werden. Nach vorsichtiger Hydrolyse mit 30 ml Wasser wurde der weiße Niederschlag abgesaugt, gründlich mit Ether gewaschen und die vereinigten Etherphasen getrocknet. Nach Abdestillieren des Ethers wurden die Rückstände über eine 30 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert.

Ausbeute : 28,9 g (95,1% d.Th.)

Bp₅₀ : 82°C Lit.⁸⁰⁾: Bp₅₀ = 80°C
IR (Film) : 3380/2960/2930/2880/2140/1590/1455/1380/1260/1220/1035/
940/875/705 cm⁻¹

6.2.3.2. Bestimmung des D-Einbaus über Silylether, 10

Zur genaueren Bestimmung des Deuteriumgehaltes von [2-D]-5 wurde eine Probe zum Trimethylsilylether umgesetzt und massenspektroskopisch durch Vermessen des M - 15 Peaks analysiert. Zur Veretherung ⁸⁴⁾ wurden 116 mg (1,0 mMol) [2-D]-5 mit 130,2 mg (0,64 mMol) Bistrimethylsilylacetamid versetzt und nach 12 h in 2 ml abs. Ether aufgenommen, abfiltriert und über PGC (6 m Silikonöl, SE 52, 155°C) abgetrennt.

Massenspektroskopische Vermessung der abgetrennten Probe und des entsprechenden undeuterierten Standards ergab (M⁺=187 bzw. 188, → M-15 =173 bzw. 174):

m/e	rel.Int.Standard <u>10</u>	rel.Int. [2-D]- <u>10</u>
173	100,0	6
174	14,82	29,16
175	3,18	13,01
176	0	3,11

Daraus ergibt sich für [2-D]-5 ein Deuteriumgehalt von 100% d₁.

6.2.4. [2-D]-3-Ethyl-2-pentanol-p-toluolsulfonat, [2-D]-6

26,1 g (0,23 Mol) [2-D]-5 wurden in 400 ml trockenem Pyridin mit einer Eis-Kochsalzmischung gekühlt und portionsweise unter Rühren mit 43,2 g (0,23 Mol) Toluol-4-sulfochlorid versetzt. Nach 20-stündigem Stehenlassen hatten sich Kristalle von Pyridiniumhydrochlorid abgeschieden. Der Endpunkt der Reaktion wurde mehrmals durch Entnahme kleiner Proben IR-spektroskopisch überprüft.

Anschließend wurde die Reaktionslösung in eine Mischung aus 800 g Eis und 675 ml konz. HCl gegossen, dreimal mit je 200 ml Ether ausgeschüttelt, die erhaltenen Etherphasen je einmal mit 10%-iger HCl und 5%-iger NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Nach dem Einrotieren des Ethers erhielt man ein farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung zu 6.2.5. eingesetzt wurde.

Ausbeute : 56,9 g Rohprodukt

IR (Film) : 2960/2930/2875/1920/1595/1460/1380/1355/1190/1175/1120/
1095/1085/995/920/895/815/770/665 cm⁻¹

6.2.5. [2-D]-2-Azido-3-ethylpentan, [2-D]-7

50,2 g (0,19 Mol) [2-D]-6 in 750 ml DMSO wurden mit 20,5 g (0,31 Mol) Natriumazid versetzt, anschließend 12 h auf 80°C erhitzt. Nach Überprüfen des vollständigen Umsatzes im IR wurde die Reaktionslösung auf 3,7 l Eiswasser gegeben, dreimal mit je 350 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherextrakte anschließend zweimal mit je 150 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde der Ether am Rotavapor abgezogen. Das Rohprodukt wurde ungereinigt zu 6.2.6 eingesetzt.

Ausbeute : 20,5 g Rohprodukt

IR (Film) : 2960/2930/2875/2500/2100/1460/1380/1260/1095/1050/915 cm⁻¹

6.2.6. [1-D]-2-Ethyl-1-methylbutylamin, [1-D]-8

Zu einer Suspension von 7,5 g (0,18 Mol) LiAlH_4 in 125 ml Ether tropfte man langsam unter Rühren 17,7 g (0,13 Mol) des rohen Azids [2-D]-7. Nach vierstündigem Erwärmen unter Rückfluß wurde mit soviel Wasser hydrolysiert, daß gerade ein weißer Niederschlag entstand. Nach dem Absaugen des Niederschlages wurde die Etherlösung weitgehend am Rotavapor eingengt und zur Abtrennung organischer Verunreinigungen mit 10%-iger HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wurde nun zweimal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt, anschließend das Amin, das in der wäßrigen Phase als Hydrochlorid vorlag, durch Zugabe von 20%-iger NaOH wieder in Freiheit gesetzt.

Die erhaltene Mischung wurde dreimal mit Ether ausgeschüttelt, die Etherfraktionen anschließend über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine 30 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute : 12,7 g (48,3% d.Th., bezogen auf eingesetztes [2-D]-5)

Bp₇₆₀ : 138-9°C

GC (50 m CW + KOH, 130°C): 99,15% chem. rein

IR (Film) : 3350/3280/2950/2920/2870/2150/1600/1375/1260/1160/1125/
810 cm^{-1}

Das Amin war zu 100% deuteriert (siehe 6.2.3.2). Daß während der Umsetzung von [2-D]-5 nach [2-D]-8 kein Deuteriumverlust eingetreten ist, kann am Deuterierungsgrad des Ethylwanderungsproduktes [D]-16 gesehen werden.

6.3. [2-D]2-Ethyl-1-methylbutylamin, [2-D]-8

6.3.1. 1-Pyrrolidino-2-ethyl-1-buten, 11

123,5 g (1,24 Mol) 2-Ethylbutanal und 87,7 g (1,24 Mol) Pyrrolidin wurden in einem Kolben, versehen mit Wasserabscheider und Rückflußkühler, langsam vermischt. Der Wasserabscheider wurde dabei mit 2-Ethylbutanal gefüllt. Die Mischung wurde 7 h zum Sieden erhitzt, die Badtemperatur von 120°C bis auf 145°C erhöht. In dieser Zeit schieden sich 26,3 ml Wasser ab. Das Enamin wurde anschließend über eine 30 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute : 142,1 g (74,9% d.Th.)

Bp₂₁ : 88-90°C

IR (Film) : 2960/2875/2800/1655/1455/1375/1350/1270/1165/1120/1080/
850 cm⁻¹

NMR (CCl₄):

δ/ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
1,0	T	7	6H
1,6-2,3	kompl.Sign.		2H
2,7-3,0	Kompl.Sign.		4H
5,4	S		1H

6.3.2. [2-D]-2-Ethylbutanal, [2-D]-12

95 g (0,93 Mol) sehr reines Acetanhydrid (zweimal von frisch geschmolzenem Natriumacetat abdestilliert) und 10,8 ml D₂O wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsschluß zum Sieden erhitzt. Nach Einsetzen der Hydrolyse (vermehrter Rückfluß) wurde die Heizung entfernt und weitere 53 ml D₂O so zugegeben, daß ein ständiger Rückfluß zu beobachten war. Anschließend wurde noch 15 min zum Sieden erhitzt, abgekühlt und in rascher Tropfenfolge 142,1 g (0,93 Mol) 11 hinzugegeben. Der entstandene Aldehyd wurde über eine 20 cm Vigreux-Kolonne als Azeotrop mit wenig Wasser abdestilliert (Bp₇₆₀ = 88-90°C), das sichtbare D₂O mit einer Pipette entfernt, über MgSO₄ getrocknet und erneut fraktioniert destilliert.

Ausbeute : 76,9 g (81,8% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 114-115°C

IR (Film) : 2970/2940/2880/2810/2705/1720/1460/1385/1205/975/790/
755 cm⁻¹

NMR (CCl₄):

δ/ppm	Signal	J Hz	Anzahl
0,9	T	7	6H
1,3-1,8	M		4H
9,8	S		1H

6.3.3. [3-D]-3-Ethyl-2-pentanol, [3-D]-5

Zu dem Grignardreagenz aus 21,3 g (0,875 Mol) Magnesium in 70 ml Ether

und 124,2 g (0,875 Mol) Methyljodid in 100 ml Ether wurden 70 g (0,7 Mol) [2-D]-12 in 200 ml Ether getropft. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog 6.2.3.1.

Ausbeute : 71,3 g (86,9% d.Th.)

Bp₅₀ : 81°C

Lit.⁸⁰⁾: Bp₅₀ = 82°C

Die Bestimmung des Deuteriumgehaltes von [3-D]-5 wurde analog zu

6.2.3.2 über den Trimethylsilylether durchgeführt:

m/e	rel.Int.Standard <u>10</u>	rel.Int. [3-D]- <u>10</u>
173	100,0	6,74
174	14,66	100,0
175	4,48	15,81
176	0	4,44

Man erhält also, nach Berücksichtigung der Isotopenkorrektur für [3-D]-5, einen Deuteriumgehalt von 93,6% d₁.

Um nachzuweisen, daß bei den Oxidationsreaktionen der Desaminierungs-lösungen (siehe 6.4.3) kein Verlust des Deuteriumgehaltes außer an C₂ eintrat, wurde eine Probe von [3-D]-5 mit Pyridiniumchlorochromat analog der Oxidation in 6.4.3 umgesetzt und der Deuteriumgehalt ebenfalls massenspektroskopisch bestimmt. Hier wurde der M⁺-Peak 114 vermessen:

m/e	rel.Int.Standard <u>9</u>	rel.Int. [3-D]- <u>9</u>
114	100,0	6,44
115	8,1	100,0
116	0	8,7

Man erhielt auf diesem Wege also einen Deuteriumgehalt von 93,9% d₁.

Bei der Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat kann ein Verlust des Deuteriumgehaltes der eingesetzten Alkohole also ausgeschlossen werden.

6.3.4. [3-D]-3-Ethyl-2-pentanol-p-toluolsulfonat, [3-D]-6

Analog zu 6.2.4 wurden 58,6 g (0,5 Mol) [3-D]-5 in 650 ml Pyridin mit 95,5 g (0,5 Mol) Toluol-4-sulfochlorid umgesetzt und nach 14 h mit 1400 g Eis und 1200 g konz HCl hydrolysiert.

Ausbeute : 126,2 g Rohprodukt

IR (Film) : siehe 6.2.4

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung zu 6.3.5 eingesetzt.

6.3.5. [3-D]-2-Azido-3-ethylpentan, [3-D]-7

Arbeitsvorschrift: siehe 6.2.5

126,2 g (0,47 Mol) [3-D]-7 in 1,4 l DMSO wurden mit 38,3 g NaN_3 12 h bei 80°C umgesetzt, anschließend mit 7 l Eiswasser aufgearbeitet.

Ausbeute : 56,3 g Rohprodukt

IR (Film) : siehe 6.2.5

Das Rohprodukt wurde ungereinigt weiterverarbeitet.

6.3.6. [2-D]-2-Ethyl-1-methylbutylamin, [2-D]-8

Arbeitsvorschrift: analog 2.6.2

23,8 g LiAlH_4 in 100 ml abs. Ether wurden mit 56,3 g (0,4 Mol) [3-D]-7 in 200 ml Ether umgesetzt und nach 12 h aufgearbeitet.

Ausbeute : 24,6 g (43% d.Th., bezogen auf eingesetztes [3-D]-5)

BP_{760} : 140°C

GC (79 m CW + KOH, 130°C): 99,2% chem.rein

IR (Film) : siehe 6.2.6

Der Deuteriumgehalt des Amins betrug 93,6% (siehe 6.3.3).

6.4. Desaminierungsreaktionen

6.4.1. Allgemeine Durchführung der Desaminierungen

Eine bestimmte Menge des Amins wurde mit halbverdünnter Perchlorsäure versetzt, bis ein pH-Wert von 3,5 erreicht wurde. Die erhaltene Lösung füllte man mit Wasser auf, bis die gewünschte Ausgangskonzentration c_A des Amins erhalten wurde.

In einem Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern, einer Ableitung zum Azotometer und einer Glaselektrode wurde die Reaktionslösung bei 25°C langsam unter Rühren mit einer mindestens äquimolaren Menge NaNO_2 in Wasser versetzt. Dabei tropfte man $2n\text{-HClO}_4$ so zu, daß der pH-Wert konstant bei 3,3-3,5 blieb. Durch Kontrolle der Stickstoffentwicklung ließen sich der Fortgang und das Ende der Reaktion beobachten.

Die Initialkonzentration c_i berechnet sich nun aus dem Mittelwert des

Reaktionsvolumens vor Reaktionsbeginn und nach Ende der Reaktion. Je nach Ausgangskonzentration dauerte die Reaktion zwischen 4 h (2 Mol/l) und 7 d (0,098 Mol/l).

Nach vollständiger Umsetzung (Beendigung der N_2 -Entwicklung) wurden die Reaktionslösungen mehrmals mit 50-100 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit 1n- $HClO_4$, gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und auf 2-3 g $LiAlH_4$ in 25 ml Ether getropft, um so entstandene Salpetrigsäureester zu zerstören.

Nach 3 h wurde mit wenig Wasser hydrolysiert, der Niederschlag abgutscht und gründlich mit Ether gewaschen. Die Etherphase wurde erneut über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand gaschromatographisch untersucht.

6.4.2. Desaminierung von $(-)(R)-8$

$$c_i = 0,098 \text{ Mol/l}$$

2,9 g (0,025 Mol) $(-)(R)-8$ wurden mit verdünnter Perchlorsäure auf 250 ml aufgefüllt ($c_A = 0,1 \text{ Mol}$) und unter Zugabe von 2,4 g $NaNO_2$ in 10 ml Wasser und 2 ml 2-n $HClO_4$ desaminiert. Für c_i ergibt sich daraus ein Wert von 0,098 Mol/l. Nach 7 d war die Gasentwicklung beendet, es entstanden insgesamt 580 ml N_2 .

$$c_i = 1,18 \text{ Mol/l}$$

1,15 g (0,011 Mol) $(-)(R)-8$ in einem Volumen von 5 ml ($c_A = 2 \text{ Mol/l}$) wurden mit 1g $NaNO_2$ in 2,5 ml Wasser und 1 ml 2n- $HClO_4$ desaminiert. Die Initialkonzentration lag also bei $c_i = 1,18 \text{ Mol/l}$. In 12 h entstanden 260 ml N_2 .

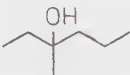
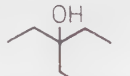
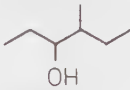
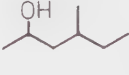
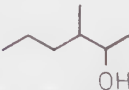
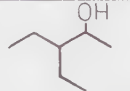
Die Ausbeutebestimmung für die beiden Desaminierungsreaktionen erfolgte durch mehrmaliges Einspritzen im Analytischen Gaschromatographen. Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit der gebildeten Alkohole wurde die Reaktionslösung durch PGC aufgetrennt.

Analytisches GC : 50 m PPG, $90^\circ C$

Präparatives GC : 6 m CW + KOH, $95^\circ C$

Es ergaben sich folgende Retentionszeiten für die entstehenden Alkohole-

1e (Olefine wurden nicht weiter untersucht):

Produkt	Retentionszeit (min)	
	analytisch	präparativ
 $\underline{14}$	12,3	43,8
 $\underline{13}$	12,8	45,0
 $\underline{16}$	t: 15,2 e: 15,7	65-67
 $\underline{15}$	16,5	66
 $\underline{17}$	t: 16,8 e: 17,6	70-73
 $\underline{5}$	17,6	75

Herrn Dr. G. Rauleder und Herrn Dr. H. Ratajczak danke ich für die Überlassung der Alkohole $\underline{13}$, $\underline{14}$ und $\underline{15}$ zu gaschromatographischen Vergleichszwecken.

Über die präparativ-gaschromatographische Abtrennung erhielt man zwei Fraktionen: t- und e- $\underline{16}$, bzw. $\underline{5}$ und t- und e- $\underline{17}$. Diese Fraktionen wurden analog 11.2.1 mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid verestert und analytisch- gaschromatographisch auf ihre enantiomere Reinheit überprüft.

Retentionszeiten der gebildeten 2-Acetoxypropionsäureester:

In allen nachfolgenden Schemata gilt: R = 2-Acetoxypropionylrest

Ester	Retentionszeit (min)	GC-Bedingungen
	110,8	Fraktion I 50 m PPG, 110°C
	115,0	
	117,5	
	119,5	
	279,3	Fraktion II 100 m PPG, 120°C
	285,5	
	289,7	
	303,1	
	313,0	
	307,6	

Zur stereochemischen Zuordnung der diastereomeren Ester vergl. Lit. 11)

6.4.3. Desaminierung von [1-D]-8 und [2-D]-8

[1-D]-8

Arbeitsvorschrift: analog 6.4.1

5,75 g (0,05 Mol) [1-D]-8 wurden mit verdünnter Perchlorsäure bis auf ein Volumen von 500 ml verdünnt ($c_A = 0,1$ Mol/l), während der Reaktion insgesamt 4,6 g NaNO_2 in 20 ml Wasser und 4,2 ml $2n\text{-HClO}_4$ zugetropft. Für die Initialkonzentration ergibt sich daraus ein Wert von $c_i = 0,098$ Mol/l. Nach 7 d war das theoretisch zu erwartende Stickstoffvolumen von 1110 ml entstanden.

[2-D]-8

Arbeitsvorschrift: analog 6.4.1

2,9 g (0,025 Mol) [2-D]-8 wurden zu einem Volumen von 250 ml aufgefüllt. Für c_i ergibt sich nach Zugabe von 2,4 g NaNO_2 in 10 ml Wasser und 2 ml $2n\text{-HClO}_4$ ein Wert von 0,098 Mol/l. Nach 7 d war die Reaktion abgeschlossen, es entstanden 560 ml N_2 .

GC-Bedingungen der Produkte: siehe 6.4.2

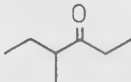
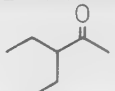
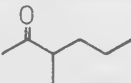
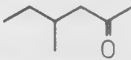
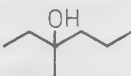
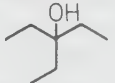
Die Deuteriumverteilung in den Alkoholen 5, 16 und 17 sollte durch Oxidation zu den Ketonen 9, 18 und 19 bestimmt werden.

Dazu wurden die Reaktionslösungen zunächst einmal bis auf 10 ml eingengt, anschließend zu einer Suspension von 13 g (bzw. 8 g) Pyridinium-chlorochromat in 50 ml (30 ml) trockenem Methylenchlorid getropft und über Nacht unter Rückfluß erwärmt. Nach portionsweiser Zugabe von 50 ml trockenem Ether wurde ein Teil der Chromsalze abfiltriert, die erhaltene Lösung anschließend kurzwegdestilliert. Die Lösungsmittel wurden über eine 30 cm Vigreux-Kolonne abdestilliert, der Rückstand gaschromatographisch aufgetrennt.

Analytisches GC: 25 m CW, 80°C

Präparatives GC: 6 m CW, 100°C

Für die im Reaktionsgemisch enthaltenen Produkte ergaben sich dabei folgende Retentionszeiten:

Produkt	Retentionszeit (min)		Chem.Reinheit nach PGC
	analytisch	präparativ	
 <u>18</u>	7,9	45,7	99,8%
 <u>9</u>	8,6	49,7	99,6%
 <u>19</u>	11,0	52,6	99,4%
 <u>13</u>	13,1	54,3	-
 <u>14</u>	19,3	25,0	-
 <u>13</u>	20,1	28,0	-

Die Ketone 9, 18 und 19 wurden gaschromatographisch abgetrennt und anschließend zur Bestimmung des Deuteriumgehaltes massenspektroskopisch vermessen.

6.5. Darstellung der Vergleichssubstanzen

6.5.1. 4-Methyl-3-hexanol, 16

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

8,6 g (0,1 Mol) 2-Methylbutanal in 50 ml abs. Ether wurden mit einem Grignardreagenz aus 3 g (0,125 Mol) Magnesium in 12 ml Ether und 13,6 g (0,125 Mol) Ethylbromid in 25 ml abs. Ether umgesetzt.

Ausbeute : 8,4 g (72,4% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 149-150°C Lit.¹⁰⁸⁾: Bp₇₆₀ = 149-51°C
IR (Film) : 3360/2955/2920/2875/1460/1375/1260/1145/1095/1030/965/
945/905/770 cm⁻¹

6.5.2. 4- Methyl-3-hexanon, 16

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.2

1,2 g (0,01 Mol) 16 in trockenem Methylenchlorid wurden mit 2,2 g
(0,015 Mol) Pyridiniumchlorochromat in 25 ml trockenem Methylenchlorid
umgesetzt.

Ausbeute : 1,05 g (92% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 132°C Lit.⁸²⁾¹⁰⁹⁾: Bp₇₆₀ = 134-5°C
IR (Ether): 2960/2930/2860/1710/1460/1410/1380/1350/1265/1150/1105/
970/730 cm⁻¹

6.5.3. 3-Methyl-2-hexanol, 17

Zu einer Suspension von 7,3 g (0,3 Mol) Magnesium in 50 ml abs. Ether
wurden 36,9 g (0,3 Mol) 1-Brompropan, anschließend 31 g (0,35 Mol)
1,4-Dioxan (über CaH₂ getrocknet und destilliert) zugetropft. Nach
zwölfstündigem Rühren wurden 8,2 g 2,3-Dimethyloxiran (0,11 Mol) in
20 ml Ether zugegeben und weitere 24 h gerührt. Nach Hydrolyse mit 33 g
NH₄Cl in 33 ml Wasser wurde der Niederschlag abgesaugt, das Lösungs-
mittel abdestilliert und das Produkt fraktioniert.

Ausbeute : 6,6 g (51% d.Th.)

Bp₆₀ : 86-87°C Lit.¹¹⁾: Bp₁₅ = 63-64°C
IR (Film): 3450/2960/2920/2870/1465/1455/1380/1255/1155/1100/985/930/
900/875 cm⁻¹

6.5.4. 3-Methyl-2-hexanon, 19

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.2

1,2 g (0,01 Mol) 17 wurden in 10 ml trockenem Methylenchlorid mit
2,2 g Pyridiniumchlorochromat in 25 ml Methylenchlorid umgesetzt.

Ausbeute : 0,95 g (81% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 144-5°C Lit.⁸²⁾¹¹⁰⁾: Bp₇₆₀ = 142-5°C
IR (Film): 2960/2930/2860/1710/1465/1455/1380/1350/1265/1230/1180/1120/
950/875 cm⁻¹

6.5.5. 2-Ethyl-1-methylbutylamin, 8

Zu Vergleichszwecken wurde optisch inaktives 8 ausgehend von 5 (siehe 6.2.1) auf dem üblichen Wege über 6 und 7 dargestellt und desaminiert.

7. Synthesen und Umsetzungen zu 3.2

7.1. (+)(R)-2-Methyl-1-pentylamin, (+)(R)-35

7.1.1. (-)(R)-2-Methylvaleriansäure, (-)(R)-31³⁴⁾⁸⁵⁾

Zur Enantiomerentrennung wurden 61,4 g (0,53 Mol) 2-Methylvaleriansäure in 250 ml Aceton und 250 ml Wasser mit 171,2 g (0,53 Mol) Chinin zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde langsam abgekühlt, wobei nach 20 h die Kristallisation der diastereomeren Salze begann. Nach weiteren 5 h wurden die Kristalle abgesaugt und 3 h bei 70°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute : 192,2 g Salz

Das Umkristallisieren wurde noch achtmal wiederholt. Die Mutterlaugen wurden dabei jeweils getrennt aufgearbeitet, das Lösungsmittel abgezogen, das verbleibende Salz mit 10%-iger HCl versetzt, ausgeäthert und die trockene Säure nach Destillation im Polarimeter vermessen. Ein Drehwert für die diastereomeren Salze ist in der Literatur nicht angegeben, daher mußte das Fortschreiten der Trennung auf diese Weise verfolgt werden. Die folgende Aufstellung gibt die erhaltenen Werte an:

Ausbeute an Salz (in g)	Drehwert der aus der Mutterl.gew.Säure	Lösungsmittelmenge Aceton/H ₂ O = 1:1
192,2	+ 4,92°	500 ml
184,6	+ 3,41°	400 ml
152,3	+ 3,64°	400 ml
121,1	+ 2,71°	400 ml
92,1	+ 1,43°	360 ml
86,0	- 1,54°	350 ml
65,3	- 2,38°	350 ml
55,3	- 6,58°	350 ml
52,1	- 6,93°	-

Die 52,1 g Salz aus der 9. Kristallisation wurden mit 100 ml 10%-iger Salzsäure versetzt, viermal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherfraktionen mit 2n-HCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Ether abgezogen. Destillation ergab:

Ausbeute : 12,4 g (20,2% d.Th., bezogen auf eingesetzte Säure)

Bp₂₀ : 96°C Lit.³⁴: Bp : 96°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 15,76° (unv, l=1) Lit.³⁴: $[\alpha]_D^{25}$ = - 18,4° (unv, l=1)

IR (Film) : 3500-2400/2980/2920/2860/1700/1460/1410/1380/1330/1290/
1245/1215/1150/1085/940/910/840 cm^{-1}

Mit dem in der Literatur angegebenen Drehwert ergab sich für (-)(R)-31 eine enantiomere Reinheit von 85,7%.

(Zum Erhalt von 100% optisch reiner Säure wurden von Levene und Marker 18 Kristallisationen durchgeführt)

7.1.2. (+)(R)-2-Methyl-1-pentanol, (+)(R)-32

12,4 g (0,11 Mol) (-)(R)-31 in 100 ml abs. Ether wurden unter Rühren zu 3,5 g (0,1 Mol) LiAlH_4 in 30 ml abs. Ether getropft. Nach dreistündigem Erwärmen auf 40°C konnte die Vollständigkeit der Umsetzung durch IR-spektroskopische Untersuchung einer kleinen Probe durch Verschwinden der C=O-Bande nachgewiesen werden. Es wurde mit soviel Wasser hydrolysiert, daß gerade ein reinweißer Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gründlich mit Ether gewaschen, die vereinigten Etherfraktionen über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel über eine 20 cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert. Durch kontinuierliche Extraktion des Lithiumhydroxid-Niederschlags in einer Soxhlett-Apparatur konnte eine Ausbeuteerhöhung um 1,4 g erreicht werden.

Ausbeute : 8,6 g (76,2% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 145-7°C Lit.⁸⁵: Bp₇₆₀ = 146-7°C

GC (47 m Marlophen, 80°C): 98,9% chem. rein

$[\alpha]_D^{25}$: + 7,168° (unv, l=1) Lit.⁴⁰: $[\alpha]_D^{11,5}$ = - 8,36° (unv, l=1)

IR (Film) : 3290/2960/2920/1640/1468/1455/1380/1250/1220/1110/1020/
980/880 cm^{-1}

Man erhält also auch für den Alkohol (+)(R)-32 über den Literaturdrehwert⁴⁰ eine enantiomere Reinheit von 85,7%. Der Versuch, die enantio-

mere Reinheit auf chemischem Wege über die Bildung diastereomerer Ester und Untersuchung im analytischen GC zu bestimmen, schlug sowohl mit optisch aktivem 2-Acetoxypropionsäurechlorid wie auch mit Prolinchlorid oder Trifluormandelsäurechlorid (MTPA-Cl) fehl. Eine Trennung konnte in keinem der Fälle erreicht werden.

7.1.3. (R)-2-Methyl-1-pentanol-p-toluolsulfonat, (R)-32

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.6

7,8 g (0,08 Mol) (+)(R)-32 wurden in 120 ml trockenem Pyridin mit 14,6 g (0,08 Mol) Toluol-4-sulfochlorid umgesetzt und nach 20 h mit 280 g Eis und 230 g konz. HCl hydrolysiert.

Nach viermaligem Ausschütteln mit je 100 ml Ether erhielt man durch Einrotieren (R)-33 als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung zu 7.1.4 eingesetzt wurde.

Ausbeute : 17,6 g (90,1% d.Th.)

IR (Film) : 2950/ 2920/2860/1600/1460/1360/1190/1175/1095/965/840/810/
790 cm^{-1}

7.1.4. (R)-1-Azido-2-methylpentan, (R)-34

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.7

17,6 g (0,07 Mol) (R)-33 und 7,5 g (0,115 Mol) NaN_3 wurden in 275 ml DMSO 16 h auf 80-90°C erhitzt, anschließend auf 1,4 l Eiswasser gegossen.

Nach viermaligem Ausschütteln mit je 110 ml Ether wurden die Etherphasen mit 60 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Ether abgezogen.

Ausbeute : 6,1 g Rohprodukt

IR (Film) : 2950/2910/2860/2100/1450/1380/1340/1280/1260/1210/1090/
950/730 cm^{-1}

7.1.5. (+)(R)-2-Methyl-1-pentylamin, (+)(R)-35

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.8

6,1 g (0,048 Mol) ungereinigtes (R)-34 in 50 ml abs. Ether wurde zu einer Suspension von 2,5 g (0,06 Mol) LiAlH_4 in 20 ml Ether getropft. Nach fünfstündiger Reaktionszeit wurde über das Hydrochlorid aufgear-

beitet. Destillative Reinigung über eine 10 cm Vigreux-Kolonne ergab:

Ausbeute : 4,1 g (50,6% d.Th., bezogen auf eingesetzten Alkohol)

Bp₁₄₀ : 75°C Lit.⁸⁵⁾: Bp₉₀ = 64°C

α_D^{20} : + 8,574

IR (Film) : 3360/3280/2950/2910/2860/1600/1460/1375/1280/1150/1065/
940/835/780 cm⁻¹

7.2. Desaminierungen

Durchführung: analog 6.4.1.

Die CMC für dieses System wurde analog 5.5 bestimmt, der Wert lag bei $c_i = 0,49$ Mol/l.

$c_i = 0,097$ Mol/l :

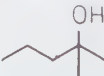
2,53 g (0,025 Mol) (+)(R)-35 wurden mit verdünnter Perchlorsäure auf 250 ml aufgefüllt. Die Anfangskonzentration C_A lag also bei 0,1 Mol/l. Durch Zugabe von 2,2 g NaNO₂ in 10 ml Wasser und 4,5 ml 2n-HClO₄ ergab sich für die Initialkonzentration c_i ein Wert von 0,097 Mol/l. In 6 d entstanden insgesamt 565 ml N₂.

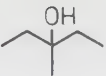
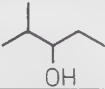
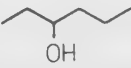
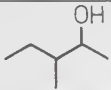
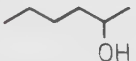
$c_i = 1,82$ Mol/l

1,0 g (0,01 Mol) des Amins (+)(R)-35 wurden auf ein Volumen von 5 ml aufgefüllt, c_A war also gleich 2 Mol/l. Bei Zugabe von 0,9 g (0,012 Mol) NaNO₂ in 0,3 ml Wasser und 0,2 ml halbkonzentrierter HClO₄ errechnete sich c_i zu 1,82 Mol/l. Nach zehnstündiger Reaktion war die theoretisch erwartete Stickstoffmenge entstanden. Nach der in 6.4.1 beschriebenen Aufarbeitung wurden die Reaktionsprodukte gaschromatographisch untersucht und aufgetrennt.

Analytisches GC: 47 m Marlophen, 50°C

Präparatives GC: 6 m CW, 100°C

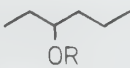
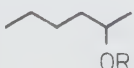
Produkt	Retentionszeit (min)		Chemische Reinheit nach PGC
	analytisch	präparativ	
 <chem>CC(C)(O)CC</chem>	12,2	19,5	-

 <u>40</u>	13,2	21,5	-
 <u>41</u>	15,7	26,0	-
 <u>38</u>	19,4	30,3	98,3% a)
 <u>42</u>	t: 19,4 e: 20,6	32,0 32,0	- -
 <u>39</u>	22,3	33,5	99,8%
 <u>32</u>	35,8	49,2	99,7%

a) Auch durch mehrmaliges Schneiden der Peaks im PGC konnte t-42 nicht vollständig entfernt werden.

Für das Überlassen von 40, 41 und 42 zu gaschromatographischen Vergleichszwecken danke ich Herrn Dr. C. Prolingheuer.

Die gaschromatographisch abgetrennten Alkohole 38 und 39 wurden mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid analog 11.2.1 verestert und auf ihr stereochemisches Verhalten untersucht (Tabelle IX).

Produkt	Retentionszeit (min)	GC-Bedingungen
 OR	R: 593,5 S: 599	112 m PPG, 80°C a)
 OR	R: 238 S: 252	47 m Marlophen, 80°C

	-	-
---	---	---

- a) Die Retentionszeiten der diastereomeren Ester von t-42 lagen bei diesen Bedingungen bei 525 und 535 Minuten.

Die gaschromatographische Abtrennung diastereomerer Ester des primären Alkohols konnte auch bei Verwendung anderer Säurechloride nicht erreicht werden.

7.3. Darstellung der Vergleichssubstanzen

7.3.1. 2-Methyl-2-pentanol, 37

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

Zu einer Grignardlösung aus 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid und 2,4 g (0,1 Mol) Magnesium in 50 ml abs. Ether wurden 6,8 g (0,08 Mol) 2-Pentanon in 50 ml Ether getropft.

Ausbeute : 6,4 g (79,1% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 120°C

Lit. ⁸²⁾111): Bp₇₆₀ = 120,5-121,5°C

7.3.2. 3-Hexanol, 38 ¹¹²⁾

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.3

Zu 450 mg (0,01 Mol) LiAlH₄ in 2 ml abs. Ether wurden 1,02 g 3-Hexanon in 2 ml abs. Ether getropft. Nach Hydrolyse und Absaugen des Lösungsmittels wurde 38 zu Vergleichszwecken im analytischen GC eingesetzt.

7.3.3. 3-Methyl-1-pentanol

6,1 g (0,25 Mol) Magnesium in 30 ml abs. Ether wurden unter Rückfluß mit 34,3 g (0,25 Mol) 2-Brombutan in 100 ml abs. Ether versetzt. Nach halbstündigem Erwärmen auf 40°C wurden 8,8 g (0,2 Mol) Ethylenoxid aus einem mit CO₂ gekühlten Tropftrichter langsam zugegeben. Die Aufarbeitung erfolgte analog 6.2.1.

3-Methyl-1-pentanol wurde zu Vergleichszwecken im analytischen GC benutzt, um eine Verunreinigung von (+)(R)-32 und damit (+)(R)-35 an

3-Methyl-1-pentanol bzw. 3-Methyl-1-pentylamin ausschließen zu können. Die Desaminierungsalkohole 40, 41 und 42 können nicht über dieses Amin entstanden sein.

Ausbeute : 11,0 g (52,3% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 152-3°C Lit.⁸²⁾¹¹³⁾: Bp₇₆₀ = 152,5°C

IR (Film) : 3300/2950/2920/2865/1590/1460/1375/1260/1150/1130/1020/
930/890/795 cm⁻¹

7.3.4. 2-Pentylamin ²⁶⁾

Unter Rühren und Kühlen auf 0°C wurden 9,12 g (0,08 Mol) (-)(R)-31 mit 14 ml Wasser versetzt und soviel Aceton zugegeben (~ 50 ml), daß eine homogene Lösung entstand. Unter weiterer Kühlung wurden 9,4 g (0,095 Mol) Triethylamin in 150 ml Aceton vorsichtig zugetropft. Unter Rühren wurde nun eine Lösung aus 11,5 g (0,11 Mol) Chlorameisensäureethylester in 41 ml Aceton zugegeben und diese Mischung eine halbe Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend gab man langsam 8 g (0,12 Mol) NaN₃ in 24 ml Wasser zu und rührte eine weitere Stunde bei 0°C.

Die Reaktionslösung wurde nun in 1 l Eiswasser geschüttet, dreimal mit je 200 ml Toluol ausgeschüttelt und die vereinigten Toluolphasen über Nacht über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor bis auf ein Volumen von ungefähr 100 ml eingeeengt. Die verbleibende Reaktionslösung wurde anschließend durch Zutropfen in einen auf 110°C erwärmten Glaskolben thermolysiert, wobei die heftige Stickstoffentwicklung am Azotometer kontrolliert wurde (1000 ml N₂). Nach weiteren 5 h bei 110°C wurde mit 50 ml verdünnter HCl hydrolysiert, die Lösung einrotiert und das verbleibende Aminhydrochlorid mit 10%-iger NaOH umgesetzt. Nach Ausethern erhielt man das freie Amin.

Ausbeute : 2,99 g (42,9% d.Th.)

Bp₇₆₀ : 90-92°C Lit. ⁸²⁾¹¹⁴⁾: Bp₇₆₀ = 91,5°C

IR (Film) : 3350/3280/2950/2920/2870/1600/1465/1455/1375/1260/1210/1155/
1130/1030/865/820/740 cm⁻¹

Durch weitere Umsetzung mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid, analog 11.2.1, konnte im analytischen GC eine Aufspaltung in Diastereomere erreicht werden.

Der gefundene Wert von 83% optischer Reinheit für 2-Pentylamin kann nur als Minimalwert der optischen Reinheit von 32 angesehen werden, da der

Curtiusabbau nicht zu 100% stereospezifisch verlaufen muß.

Produkt	Retentionszeit (min)	GC-Bedingungen
	R: 1192 S: 1202	112 m PPG, 88°C

8. Synthesen und Umsetzungen zu 3.3

8.1. (-)(S)-2-Phenylpropylamin, (-)(S)-56

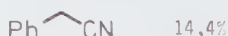
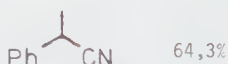
8.1.1. 2-Phenylpropionitril, 21⁸⁷

Zu 600 ml flüssigem Ammoniak und 1 g FeCl_3 gab man bei -78°C portionsweise 26 g (1,13 Mol) Natrium und ließ 1,5 h bei -78°C rühren. Dann wurde ungefähr 2/3 des Ammoniakvolumens bei -33°C abgedampft. Nach Zugabe von 1000 ml trockenem Ether wurde auf 25°C erwärmt, anschließend 117 g (1 Mol) Benzylcyanid in 250 ml trockenem Ether über 2 h zuge-
tropft. Nach 20 h unter Rückfluß wurde auf 0°C abgekühlt und langsam 142 g (1 Mol) Methyljodid in 350 ml trockenem Ether zugetropft. Nach zehnstündigem Erwärmen unter Rückfluß wurde wieder auf 0°C abgekühlt und mit 25 ml Ethanol und 200 ml Wasser hydrolysiert.

Die Etherphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase mit Ether mehrmals extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden anschließend mit 300 ml 5%-iger NaHSO_3 -Lösung, 200 ml 5%-iger NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Der Ether wurde am Rotavapor abgezogen und das Produkt nach Destillation über eine 10 cm Vigreux-Kolonne im GC untersucht.

BP_{25} : $118-125^\circ\text{C}$

GC (47 m CW, 140°C):



Veränderung der Konzentrations- oder Mengenverhältnisse der Edukte

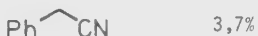
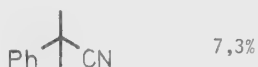
führte nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute des gewünschten Produkts. Fraktionierte Destillation an einer 1 m Drehbandkolonne mit Kolonnenkopf bei einem Rücklaufverhältnis von 1 : 10 ergab:

Ausbeute : 94,6 g (72,1% d.Th.)

Bp₂₀ : 118°C

Lit.⁸⁷⁾: Bp₁₉ = 118-120°C

GC (47 m CW, 140°C):



Auf eine weitere Destillation wurde verzichtet, da auf der Stufe der Racematspaltung von 52 eine Erhöhung der chemischen Reinheit zu erwarten war.

IR (Film) : 3095/3060/3030/2980/2935/2870/2240/1600/1495/1450/1425/
1075/1030/985/760/730/695 cm⁻¹

Aus mehreren Variationsversuchen wurden insgesamt 183,7 g 51 gewonnen.

8.1.2. 2-Phenylpropionsäure, 52

176,3 g (1,35 Mol) 51 wurden mit 300 g (5,4 Mol) KOH in 1000 ml Diethylenglykol 42 h unter leichtem Sieden bei 185°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 3,2 l Wasser zugegeben, die entstandene 2-Phenylpropionsäure durch Zugabe von 700 ml 20%-iger Schwefelsäure freigesetzt. Nach viermaliger Extraktion mit je 500 ml Ether wurden die vereinigten Etherphasen zweimal mit je 250 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und der Ether am Rotavapor abgezogen. Man erhielt 194,0 g Rohprodukt, das über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert wurde.

Ausbeute : 181,7 g (90% d.Th.)

Bp₂₅ : 161°C

Lit.⁴⁹⁾: Bp₂₄ = 161°C

IR (Film) : 3080/3050/3020/2980/2930/1700/1600/1495/1450/1410/1275/1230/
1175/1060/1030/930/760/730/695 cm⁻¹

8.1.3. (+)(S)-2-Phenylpropionsäure, (+)(S)-52 ⁶⁵⁾

72,4 g (0,48 Mol) 52 in 1200 ml Ethanol (50%-ig) wurden in der Siedehitze mit 58,4 g (0,48 Mol) (+)-2-Phenylethylamin versetzt und langsam abgekühlt. Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt und 4 h bei 80°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute : 76,1 g Salz

Das erhaltene Salz wurde noch viermal umkristallisiert. Die Mutterlaugen wurden jeweils analog 7.1.1 aufgearbeitet, die freigesetzte Säure im Polarimeter vermessen, um so den Verlauf der Enantiomerentrennung verfolgen zu können.

Ausbeute an Salz/g	Drehwert d. aus d. Mutterl. gewonnenen Säure	Lösungsmeng. (ml) Ethanol:Wasser 1:1
76,1	$\alpha_D^{22} = -23,41^\circ$ (unv, l=1)	200
50,3	$= -3,71^\circ$ "	100
43,7	$= +17,57^\circ$ "	100
31,5	$= -1,27^\circ$ (unv, l=0,1)	100
27,7	$= -24,57^\circ$	.

Das fünfte Kristallisat wurde mit 10%-iger HCl versetzt, die wäßrige Lösung dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen einmal mit 1n-HCl gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und der Ether abgezogen.

Nach der Destillation zeigte die Säure einen Drehwert von

$$[\alpha]_D^{22} = +93,4^\circ \text{ (unv, l=0,1)}$$

Zur Umsetzung mit $LiAlH_4$ (8.1.4) eingesetzt wurde ein Gemisch zweier fraktionierter Kristallisationen mit einem Drehwert von

$[\alpha]_D^{25} = +74,54^\circ$ (unv, l=0,1). In Lösung wurde ein niedrigerer Wert beobachtet:

$$[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ \text{ (Ethanol, c=2,97)} \quad \text{Lit.}^{48)}: [\alpha]_D^{20} = +81,1^\circ \text{ (Etn., c=2,108)}$$

Damit ergibt sich eine optische Reinheit von 81,9% für (+)(S)-52.

8.1.4. (-)(S)-2-Phenyl-1-propanol, (-)(S)-53 ⁵²⁾

Arbeitsvorschrift: analog 7.1.2

16,8 g (0,11 Mol) (+)(S)-2-Phenylpropionsäure ($[\alpha]_D^{20} = + 74,54^{\circ}$) wurden in 50 ml abs. Ether mit 3,3 g (0,08 Mol) LiAlH_4 in 50 ml abs. Ether umgesetzt. Nach 3 h Erwärmen auf 40°C konnte bei Aufarbeiten einer kleinen Probe im IR keine C=O-Schwingung mehr nachgewiesen werden. Nach Hydrolyse mit 2 ml Wasser und Absaugen des weißen Niederschlages wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wurde über eine 10 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute : 8,5 g (57% d.Th.)

GC (45 m CW + KOH, 140°C): 98,4% chem.rein

$[\alpha]_D^{20} = - 12,32^{\circ}$ (unv, l=1) Lit.⁵⁰⁾: $[\alpha]_D^{20} = - 15,16^{\circ}$ (unv, l=1)

Aus den Drehwerten ergibt sich für (-)(S)-53 eine enantiomere Reinheit von 81,3%. Bei Veresterung mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid und Untersuchung im analytischen GC erhielt man eine enantiomere Reinheit von 82,6%.

IR (Film) : 3350/3080/3050/3020/2950/2920/2885/1600/1490/1450/1380/1030/
1010/760/695 cm^{-1}

8.1.5. (S)-2-Phenyl-1-propanol-p-toluolsulfonat, (S)-54

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.6

7,2 g (0,05 Mol) (-)(S)-53 in 90 ml trockenem Pyridin wurden bei $- 10^{\circ}\text{C}$ portionsweise mit 10 g Tosylchlorid versetzt und nach 20 h Reaktionszeit in 150 g Eis und 120 g konz. HCl hydrolysiert. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherphasen je einmal mit 1n-HCl und 30 ml NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Tosylat wurde ohne weitere Reinigung zu 8.1.6 eingesetzt.

Ausbeute : 10,6 g Rohprodukt

IR (Film) : 3080/3020/2960/2875/1595/1495/1450/1350/1310/1295/1190/
1175/1095/970/830/810/760/695/660 cm^{-1}

8.1.6. (S)-1-Azido-2-phenylpropan, (S)-55

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.7

10,6 g (0,04 Mol) (S)-54 wurden in 150 ml DMSO gelöst und mit 4,1 g (0,06 Mol) NaN_3 versetzt. Nach 20 h Reaktionszeit unter Rühren bei 80°C wurde mit 780 ml Eiswasser versetzt, die Mischung viermal mit je 200 ml

Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen wurden zweimal mit je 100 ml Eiswasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde ungereinigt zu 8.1.7 eingesetzt.

Ausbeute : 5,2 g Rohprodukt

IR (Film) : 3060/3030/2960/2920/2875/2100/1600/1495/1450/1375/1260/
1020/935/910/760/695 cm^{-1}

8.1.7. (-)(S)-2-Phenyl-1-propylamin, (-)(S)-55

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.8

5,2 g (0,032 Mol) (S)-55 in 40 ml abs. Ether wurden mit 1,7 g (0,04 Mol) LiAlH_4 in 40 ml Ether reduziert.

Ausbeute : 3,4 g (50,4% d.Th., bezogen auf eingesetztes (-)(S)-53)

Bp₂₀ : 99-100°C Lit.⁵³⁾: Bp₁₉ = 97-98°C

GC (45 m CW + KOH, 140°C): 99,1% chem. rein

$[\alpha]_D^{20} = -3,68^\circ$ (unv, l=1)

In der Literatur sind nur Drehwerte in Lösung angegeben.

IR (Film) : 3360/3280/3080/3060/3020/2960/2920/2875/1600/1495/1450/
1375/1045/1010/940/760/695 cm^{-1}

8.2. Desaminierung

Aufgrund der geringen Ausbeute an (-)(S)-55 wurde auf eine Desaminierung oberhalb der CMC verzichtet, da daraus keine wesentlichen Veränderungen in Bezug auf 7.1 zu erwarten waren. Die CMC für dieses System lag bei $c = 0,25 \text{ Mol/l}$, also deutlich über der gewählten Konzentration.

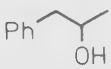
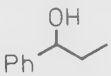
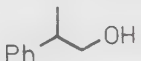
$c_i = 0,09 \text{ Mol/l}$

Analog 6.4.1 wurden 2,3 g (0,02 Mol) (-)(S)-55 in 200 ml verdünnter HClO_4 mit 1,8 g NaNO_2 (0,026 Mol) in 15 ml Wasser und 4,8 ml $2n\text{-HClO}_4$ umgesetzt. Für c_A ergab sich also ein Wert von $0,1 \text{ Mol/l}$, c_i errechnete sich zu $0,09 \text{ Mol/l}$.

Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel bis auf ein Volumen von ungefähr 5 ml über eine 20 cm Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand gaschromatographisch untersucht.

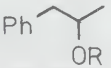
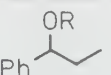
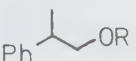
Analytisches GC : 45 m CW + KOH, 140°C

Präparatives GC : 6 m CW + KOH, 100°C

Produkte	Retentionszeit (min)		chem.Reinh.der Frakt. nach PGC
	analytisch	präparativ	
 <u>58</u>	18,8	115	99,6%
 <u>59</u>	22,7	170	99,4%
 <u>60</u>	27,5	205	98,8%
 <u>53</u>	33,1	270	99,7%

Nach der Veresterung mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid wurden die durch PGC erhaltenen Alkoholfraktionen wiederum analytisch-gaschromatographisch auf ihr stereochemisches Verhalten untersucht. Dabei wurde für die Peaks der diastereomeren Ester, wie bei der Desaminierung von (+)(R)-35 auch, eine Konfigurationszuordnung durch Vergleich der gemessenen Drehwerte mit Literaturdaten erreicht.

Man fand folgende Retentionszeiten:

Produkte	Retentionszeit (min)	GC-Bedingungen
	R: 95 S: 102	47 m Marlophen 140°C
	R: 127 S: 131	40 m Marlophen 120°C
	R: 308 S: 314	40 m Marlophen 110°C

8.3. Darstellung der Vergleichssubstanzen

8.3.1. 2-Phenyl-2-propanol, 58

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

35,5 g (0,25 Mol) Methyljodid in 50 ml abs. Ether und 6,1 g (0,25 Mol) Magnesium in 20 ml abs. Ether wurden mit 15 g (0,1 Mol) Benzoesäure-ethylester zu 58 umgesetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde über eine 10 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute : 9,85 g (72% d.Th.)

Bp₂₄ : 104°C

Lit.⁸²⁾¹¹⁵⁾: Bp₁₃ = 93°C

8.3.2. 1-Phenyl-2-propanol, 59

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

0,6 g (0,025 Mol) Magnesium und 3,6 g (0,025 Mol) Methyljodid werden mit 2,4 g (0,02 Mol) 2-Phenylacetaldehyd umgesetzt. Destillation über eine 10 cm Vigreux-Kolonne ergab:

Ausbeute : 3,8 g (69% d.Th.)

Bp₂₅ : 118-119°C

Lit.⁸⁸⁾ : Bp₇₆₀ = 212-3°C

8.3.3. 1-Phenyl-1-propanol, 60

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

In einer Grignardreaktion aus 0,6 g (0,025 Mol) Magnesium, 2,8 g (0,025 Mol) Ethylbromid mit 2,2 g (0,02 Mol) Benzaldehyd erhielt man nach destillativer Reinigung:

Ausbeute : 2,2 g (80,5% d.Th.)

Bp₂₄ : 115°C

Lit.⁸⁹⁾ : Bp₁₅ = 108-110°C

8.3.4. 2-Phenyl-1-propylamin, 56

Zu Vergleichszwecken wurde optisch inaktives 2-Phenyl-1-propylamin aus 2-Phenylpropionitril synthetisiert und desaminiert.

Zu 1,1 g LiAlH₄ in 50 ml abs. Ether wurden 6,6 g 51 in 20 ml abs. Ether zugetropft. Nach zehnstündiger Reaktionszeit wurde hydrolysiert und analog 8.1.7 weiterverarbeitet.

Ausbeute : 6,3 g (93,3% d.Th.)

Bp₂₅ : 103°C

Lit.⁵³⁾: Bp₁₉ = 97-98°C

9. Synthesen und Umsetzungen zu 3.4

9.1. (+)(S)-2-Phenyl-1-butylamin, (+)(S)-72⁶¹⁾

9.1.1. (+)(S)-2-Phenylbuttersäure, (+)(S)-68⁶⁵⁾

Zu 98,4 g (0,6 Mol) 2-Phenylbuttersäure in 1200 ml 50%-igem Ethanol wurden in der Siedehitze portionsweise 178,9 g (0,6 Mol) Cinchonidin gegeben. Bei langsamem Abkühlen kristallisierten 186,2 g Salz aus, die aus Ethanol/Wasser noch viermal umkristallisiert wurden.

Die Bearbeitung erfolgte analog 7.1.1.

Ausbeute an Salz/g	Drehwert d.aus d.Mutterl. gewonnenen Säure	Lösungsmenge (ml) Ethanol:Wasser 1:1
168,2	$\alpha_D^{20} = -55,3^0$ (unv, l=0,1)	1000
145,4	$= -57,5^0$ (")	1000
125,9	$= -20,6^0$ (")	800
107,7	$= +50,2^0$ (")	800
68,2	$= +57,9^0$ (")	-

Aufarbeitung des noch etwas feuchten Salzes mit 10%-iger HCl und anschließendes Ausschütteln mit dreimal je 150 ml Ether ergab nach Trocknung über MgSO₄ und Absaugen des Lösungsmittels:

Ausbeute : 20,2 g (20,5% d.Th., bezogen auf eingesetzte Säure)

Bp₁ : 117°C

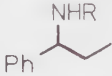
Lit.⁶⁴⁾: Bp_{0,4} = 102-104°C

$[\alpha]_D^{23} = +95,1^0$ (unv, l=0,1)

Lit.⁶²⁾: $[\alpha]_D^{23} = +96,5^0$ (unv)

Insgesamt wurden 29,4 g (+)(S)-68 in zwei Kristallisationen erhalten.

Bei Vergleich der Drehwerte ergibt sich eine enantiomere Reinheit für (+)(S)-68 gleich 98,5%. Der gleiche Wert wurde bei einem Curtiusabbau zum entsprechenden Amin und Umsetzung mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid für die diastereomeren Amide im GC gefunden.

Produkt	Retentionszeit (min)	GC-Bedingung
	R: 160 S: 172	47 m Marlophen 110°C

9.1.2. (+)(S)-2-Phenyl-1-butanol, (+)(S)-69⁶⁴,

Arbeitsvorschrift: analog 7.1.2

Zu 1,8 g (0,045 Mol) LiAlH₄ in 50 ml abs. Ether wurden 26,9 g (+)(S)-68 in 50 ml abs. Ether getropft und wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute : 14,9 g (64,7% d.Th.)

Bp₂₀ : 124°C

Lit.⁶⁴): Bp₄ = 95-96°C

[α]_D²⁰ = + 19,03° (unv, l=1)

[α]_D²⁰ = + 19,45° (unv)

Aus dem Literaturdrehwert ergibt sich für 69 eine enantiomere Reinheit von 97,8%.

IR (Film) : 3400/3080/3050/3020/2960/2940/2875/1600/1580/1495/1450/
1380/1270/1220/1180/1100/760/720/695 cm⁻¹

9.1.3. (S)-2-Phenyl-1-butanol-p-toluolsulfonat, (S)-70

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.6

Zu 8,43 g (0,056 Mol) (+)(S)-69 in 90 ml Pyridin wurden bei -10°C portionsweise 10,75 g Tosylchlorid gegeben. Nach 20 h wurde das Reaktionsprodukt auf 160 g Eis und 130 g konz. HCl gegeben, dreimal mit je 200 ml Ether ausgeschüttelt und die Etherphasen wie üblich aufgearbeitet. Auch hier wurde das Tosylat ohne weitere Reinigung zu 9.1.4 eingesetzt.

Ausbeute : 16,5 g Rohprodukt

IR (Film) : 3050/3020/2960/2920/2860/1595/1490/1455/1350/1190/1175/
1090/960/830/810/750/695/660 cm⁻¹

9.1.4. (S)-1-Azido-2-Phenylbutan, (S)-71

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.7

16,5 g (0,056 Mol) (S)-70 wurden in 250 ml DMSO mit 6,1 g NaN₃ versetzt

und nach 20 h Reaktionszeit bei 80°C in 1,2 l Eiswasser gegossen.
Nach viermaligem Ausschütteln mit je 300 ml Ether wurden die Etherphasen noch zweimal mit je 300 ml Eiswasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotavapor eingeengt.

Das Azid wurde nicht weiter gereinigt.

Ausbeute : 9,0 g Rohprodukt

IR (Film) : 3060/3020/2960/2920/2870/2100/1600/1495/1450/1270/1120/
1030/890/760/695 cm^{-1}

9.1.5. (+)(S)-2-Phenyl-1-butylamin, (+)(S)-72

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.8

9,0 g (0,052 Mol) (S)-71 wurden mit 2,15 g (0,054 Mol) LiAlH_4 in abs. Ether umgesetzt und nach der Hydrolyse über das Aminhydrochlorid aufgearbeitet. Anschließend wurde fraktioniert destilliert.

Ausbeute : 6,1 g (73% d.Th., bezogen auf eingesetztes (+)(S)-69)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 4,32° (unv, l=1) Lit.⁶⁵⁾: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 4,56° (unv, l=1)

Für das Amin ergibt sich bei Vergleich der Drehwerte eine enantiomere Reinheit von 94,7%. Eine Racemisierung im Verlauf der Umsetzung (+)(S)-69 → (+)(S)-72 konnte ausgeschlossen werden, da für (+)(S)-69 vor der Desaminierung und nachher der gleiche Drehwert gefunden wurde. Der relativ kleine maximale Drehwert für 72 kann möglicherweise eine Ungenauigkeit bei der Berechnung der enantiomeren Reinheit von (+)(S)-72 verursacht haben.

IR (Film) : 3360/3290/3080/3060/3020/2960/2920/2860/1600/1490/1450/
1380/1120/1060/1030/850/760/695 cm^{-1}

9.2 Desaminierungsreaktionen

Arbeitsvorschrift: analog 6.4.1

Die CMC für dieses System lag bei $c = 0,29 \text{ Mol/l}$

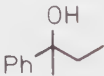
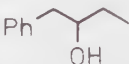
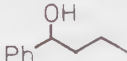
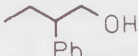
$c_i = 0,092 \text{ Mol/l}$

1,49 g (0,01 Mol) (+)(S)-72 wurden mit verdünnter HClO_4 auf 100 ml aufgefüllt, ($c_A = 0,1 \text{ Mol/l}$) anschließend 0,9 g NaNO_2 in 7 ml Wasser und 2 ml verdünnte HClO_4 zugegeben, woraus sich eine Initialkonzentration

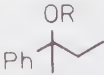
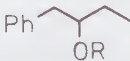
von $c_1 = 0,092 \text{ Mol/l}$ ergab. Nach 7 d war die theoretisch berechnete Menge von 225 ml N_2 entstanden. Gaschromatographische Analyse bzw. Auftrennung wurde unter den im Folgenden beschriebenen Bedingungen durchgeführt:

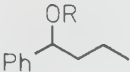
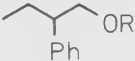
Analytisches GC : 45 m CW + KOH, 140°C

Präparatives GC : 6 m CW + KOH, 150°C

Produkte	Retentionszeit (min)		Reinheit der abgetr. Fraktion
	analytisch	präparativ	
 $\underline{76}$	20,6	130	99,1
 $\underline{77}$	26,5	185	99,1
 $\underline{78}$	33,3	235	98,9
 $\underline{69}$	36,0	260	99,1

Veresterung der abgetrennten Fraktionen mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid ergab die diastereomeren Ester, deren analytisch-gaschromatographische Trennung in der nächsten Tabelle beschrieben wird:

Produkte	Retentionszeit (min)	GC-Bedingungen
	Die Ester von $\underline{76}$ konnten auf keiner der zur Verf. stehenden Glassäulen getr. werd.	
	R: 353 S: 375	40 m Marlophen 120°C

	R: 66 S: 69	40 m Marlophen 130°C
	R: 435 S: 455	40 m Marlophen 120°C

9.3. Darstellung der Vergleichssubstanzen

9.3.1. 2-Phenyl-2-butanol, 76

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

In einer Grignardreaktion aus 0,6 g (0,025 Mol) Magnesium, 3,6 g (0,025 Mol) Methyljodid und 2,7 g (0,02 Mol) Propiophenon wurde 76 als Rohprodukt erhalten und ohne weitere Reinigung zu Vergleichszwecken im analytischen GC benutzt.

9.3.2. 1-Phenyl-2-butanol, 77

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

3 g (0,125 Mol) Magnesium wurden mit 13,6 g (0,125 Mol) Ethylbromid und 12 g (0,1 Mol) Phenylacetaldehyd in einer Grignardreaktion umgesetzt.

Ausbeute : 9,6 g (64% d.Th.)

Bp₂₀ : 135°C

Lit.¹¹⁶): Bp_{0,3} = 76-78°C

9.3.3. 1-Phenyl-1-butanol, 78

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

78 wurde in einer Grignardreaktion aus 3 g (0,125 Mol) Magnesium, 15,4 g (0,125 Mol) 1-Brompropan und 10,8 g (0,1 Mol) Benzaldehyd dargestellt.

Ausbeute : 10,8 g (72,4% d.Th.)

Bp₂₀ : 137-9°C

Lit.⁹⁰): Bp₁₀₀ = 168-70°C

9.3.4 (+)(R)-1-Phenyl-1-butanol, (+)(R)-78

Um eine Racemisierung der Desaminierungsalkohole bei der gaschromatographischen Abtrennung ausschließen zu können, wurde optisch aktives 78 synthetisiert und mehrmals durch PGC abgetrennt, anschließend jeweils die enantiomere Reinheit über die 2-Acetoxypropionsäureester bestimmt.

9.3.4.1. (+)(1R)-2-endo-Bornylchlorid ⁹¹⁾

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsrohr und Ableitung in wäßrige NaOH wurde in eine Lösung aus 87 g (0,64 Mol) frisch destilliertes α -Pinen in 100 ml trockenem Heptan bei Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung ein starker HCl-Strom eingeleitet. Nach 5-6 h entstand ein hellgelber Brei von Bornylchlorid, der über eine Fritte abgesaugt und mit wenig auf -60°C gekühltem Heptan gewaschen wurde.

Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 39,5 g (40% d.Th.)

Mp : 128°C

Lit.⁹¹⁾: Mp = $130-132^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,1^{\circ}$ (Ethanol, c=4,3)

Lit.⁹²⁾: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30,4^{\circ}$ (Eth., c=5)

9.3.4.2. 1-Phenyl-1-butanon ⁹³⁾

In einer Friedel-Crafts-Acylierung wurden 50 g (0,38 Mol) AlCl_3 , 100 ml 1,2-Dichlorethan unter Eiskühlung mit 35 g (0,32 Mol) Buttersäurechlorid versetzt, anschließend 21 g (0,32 Mol) Benzol bei 20°C zugetropft. Nach Hydrolyse des Keton-Aluminium-Komplexes mit 150 g Eis unter Zugabe von ungefähr 5 ml konz. HCl wurde die untere organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit 1,2-Dichlorethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über K_2CO_3 getrocknet und nach Einrotieren des Lösungsmittels das Produkt destilliert.

Ausbeute : 35,9 g (76% d.Th.)

Bp₂₀ : 114°C

Lit.⁹³⁾: Bp₁₁ = 105°C

9.3.4.3. (+)(R)-1-Phenyl-1-butanol, (+)(R)-78 ⁹²⁾⁹⁴⁾

In einem ausgeflämmten Kolben wurden 5 g (0,2 Mol) Magnesium und 35 g (0,2 Mol) Bornylchlorid unter Stickstoffeinleitung in 100 ml abs. Ether umgesetzt, die Reaktion wurde durch Zugabe von 0,1 ml Methyljodid initiiert. Nach sechsstündigem Erwärmen unter Rückfluß wurde über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von 28 g (0,18 Mol) 1-Phenyl-1-butanon in Ether wurde analog 6.2.1 aufgearbeitet.

Ausbeute : 7,1 g (26% d.Th.)

$[\alpha]_D^{20} : + 5,61^{\circ}$

Lit. ⁹²⁾: $[\alpha]_D^{20} = + 26,70^{\circ}$

Lit. ⁶⁶⁾: $[\alpha]_D^{\max} = + 43,60^{\circ}$

Mit dem maximal beobachteten Drehwert ergibt sich eine enantiomere Reinheit von 12,9%. Bei mehrmaliger PGC-Abtrennung wurde jeweils eine Abweichung kleiner 2% beobachtet, was für den Desaminierungsalkohol 78 eine Racemisierung bei der Aufarbeitung unwahrscheinlich macht.

10. Synthesen und Umsetzungen zu 3.5

10.1. (-)(S)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butylamin, (-)(S)-96

10.1.1. 2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanon, 88 ⁹⁵⁾

Analog 6.2.1 wurde das Grignardreagenz aus 588,8 g (3,75 Mol) frisch destilliertem Brombenzol und 90 g (3,75 Mol) Magnesium in 1,5 l abs. Ether dargestellt. Nach einstündigem Erwärmen unter Rückfluß wurde das Gemisch unter Argon in drei Portionen zu je 63,6 g (1 Mol) Kupfer und 99 g (1 Mol) CuCl in 650 ml abs. Ether getropft, anschließend in jedes der drei Reaktionsgefäße unter Eiskühlung noch 120,5 g (1 Mol) 2,2-Dimethylpropionsäurechlorid in 500 ml abs. Ether langsam zugegeben. Man rührte noch 1 h bei 0°C, danach 24 h bei Raumtemperatur und versetzte anschließend mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die Etherphase wurde abgetrennt und nach mehrmaligem Waschen mit Wasser über MgSO₄ getrocknet. Der Ether wurde abdestilliert, der Rückstand über eine 20 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert.

Ausbeute : 385 g (79,2% d.Th., Verunreinigungen berücksichtigt)

Zur Umsetzung in 10.1.2 eingesetzt wurden nur zwei der vier erhaltenen

Fractionen mit einer chemischen Reinheit größer 96,1%.

Ausbeute : 351,7 g (72,3% d.Th.)

Bp₃₀ : 120°C

IR (Film) : 3060/3020/2970/2930/2910/2870/1680/1580/1480/1460/1440/
1395/1370/1280/1195/1180/960/795/720/695 cm⁻¹

Insgesamt wurden 436 g 88 synthetisiert.

Der vorausgegangene Versuch, 88 über eine Reaktion ⁹⁶⁾ von CuLiPh₂ mit 2,2-Dimethylpropionsäurechlorid zu synthetisieren (ausgeflämte Apparatur unter Argon), verlief mehrmals unter zusätzlicher Bildung von 15% 2,2-Dimethylpropionsäurephenylester.

10.1.2. 2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanol, 89

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.3.1

351,7 g (2,2 Mol) 88 in 500 ml Ether wurden mit 22,3 g (0,69 Mol) LiAlH₄ in 400 ml Ether umgesetzt. Nach Hydrolyse und Abdestillieren des Ethers wurde der Rückstand fraktioniert destilliert. Die Lithiumsalze wurden zur Ausbeuteerhöhung in einer Soxhlett-Apparatur kontinuierlich extrahiert, die gewonnene Etherlösung mit der Reaktionslösung aufgearbeitet. Ausbeute : 352,8 g (99,1% d.Th.)

Bp₁₀ : 98-99°C

Lit.⁹⁷⁾: Bp₁₀ = 95-100°C

GC (40 m Marlophen, 130°C): 96,1% chem.rein

IR (Film) : 3560/3440/3080/3060/3020/2950/2900/2870/1590/1480/1455/1390/
1365/1240/1180/1080/1045/1005/895/785/735/705 cm⁻¹

Insgesamt wurden in zwei Reaktionen 431,5 g 89 dargestellt. Bei dem Versuch, Benzaldehyd in einer Grignardreaktion mit tert.-Butylmagnesiumchlorid ⁹⁷⁾ direkt zu 89 umzusetzen, wurden neben 89 auch 30% Benzylalkohol erhalten.

10.1.3. 1-Chlor-2,2-dimethyl-1-phenylpropan, 90 ⁹⁸⁾

Zu 509,2 g (4,28 Mol) frisch destilliertem Thionylchlorid wurden unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Mischung in 15 Minuten 280,3 g (1,71 Mol) 89 getropft, nach 12 h Rühren das restliche Thionylchlorid am Rotavapor abgezogen, der Rückstand in 1000 ml Ether aufgenommen, zweimal mit Eiswasser, zweimal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel anschließend abgezogen. Destilliert wurde über

eine 20 cm Vigreux-Kolonne.

Ausbeute : 289,5 g (98,1% d.Th.)

Bp₅ : 85°C Lit.⁹⁸⁾: Bp₆₋₇ = 89,5-90,5°C

GC (40 m Marlophen, 130°C): 97,8% chem.rein

IR (Film) : 3080/3060/3020/2960/2910/2870/1490/1480/1450/1395/1365/
1255/1230/1175/1080/1025/895/830/785/750/730/700 cm⁻¹

10.1.4. 3,3-Dimethyl-2-phenylbuttersäure, 91⁷³⁾

In insgesamt sieben Ansätzen wurde 91 durch Grignardreaktion von 90 mit CO₂ in der Parrapparatur dargestellt.

Dazu wurden je 40 g (0,23 Mol) 90 in 150 ml trockenem THF unter Argon mit 6 g (0,25 Mol) Magnesium in 100 ml getrocknetem THF nach Zugabe von 0,1 ml Methyljodid zu einem Grignardreagenz umgesetzt, das nach einstündigem Erwärmen unter Rückfluß in einer Parrapparatur bei 5 atm mit CO₂ umgesetzt wurde. Der Verlauf der Reaktion wurde dabei durch Kontrolle der Druckabnahme überprüft. Nach zehnstündiger Reaktionszeit wurde mit einer Mischung aus 150 g Eis und 150 g konz. HCl hydrolysiert, die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, die Etherphasen dreimal mit 2n-NaOH gewaschen. Zur Entfernung organischer Verunreinigungen wurde die NaOH-Phase mit 50 ml Ether ausgeschüttelt, anschließend zur Freisetzung der Säure mit 3n-HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wurde ausgeethert, die Etherextrakte über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zweimal aus Petrolether umkristallisiert. Gesamtausbeute (7 Ansätze) : 169,0 g (63% d.Th.)

Mp : 106-7°C Lit.⁷³⁾: Mp = 105-8°C

IR (Paraffin) : 3600-2400/3080/3040/(2980)/(2880)/1695/1420/1390/1360/
1320/1275/1240/1210/1185/1175/1080/1030/940/840/800/
750/730/700 cm⁻¹

NMR (CCl₄):

δ/ppm	Signal	Anzahl
1,0	S	9H
3,35	S	1H
7,2	kompl.Sign.	5H
12,3	S	1H

10.1.5. (+)(S)-3,3-Dimethyl-2-phenylbuttersäure, (+)(S)-91⁷³⁾

Zur Racematspaltung wurden 169 g (0,88 Mol) 91 in zwei Ansätzen mit (+)-Phenylethylamin umgesetzt und aus 70%-igem Ethanol mehrmals umkristallisiert.

Die folgende Aufstellung gibt Bedingungen und Ausbeute einer der beiden äquivalenten Ansätze wieder. Eingesetzt wurden 84,5 g (0,44 Mol) 91 und 53,6 g (0,44 Mol) Phenylethylamin in 2,2 l 70%-igem Ethanol.

Ausbeute an Salz/g	Schmelzp.d.aus d.Mutter- lauge gew.Salzes	Drehwert d.Salzes	Lösungsm./ml 70% Ethanol
120,35	Mp = 161-164°C	$[\alpha]_D^{27} = -$	1700
100,15	= 158-164°C	-	1700
75,04	= 167°C	-	1600
57,80	= 179°C	+ 0,65°	1100
37,32	= 176-179°C	+ 0,49°	800
25,15	= 191-193°C	+ 18,45°	-

Das Fortschreiten der Racematspaltung konnte in diesem Fall durch Verfolgen des Schmelzpunktes des jeweils aus der Mutterlauge zurückgewonnenen Salzes beobachtet werden ($Mp_{max} = 193-50^\circ C$). Zusätzlich sind die Drehwerte des Salzes, gemessen in Methanol, angegeben. Vollständig gespaltenes Salz zeigte einen Drehwert von $[\alpha]_D^{27} = +21,2^\circ$ (CH_3OH , $c = 3,5$)⁷³⁾. Die nach der sechsten Kristallisation verbleibenden 25,2 g Salz zeigten einen Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = +21,15^\circ$. Sie wurden mit 400 ml 25%-iger Schwefelsäure versetzt, dreimal mit je 150 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherphasen mit verd.Schwefelsäure gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels erhielt man:

Ausbeute : 12,9 g (15,3% d.Th., bezogen auf eingesetzte Säure)

Mp : 141-2°C

Lit.⁷³⁾: Mp = 141-2°C

$[\alpha]_D^{27} : +62,2^\circ$ ($CHCl_3$, $c=6,98$)

Lit.⁷³⁾: $[\alpha]_D^{27} = +62,9^\circ$ ($CHCl_3$, $c=7$)

Aus beiden Kristallisationen ergaben sich 29,53 g Säure mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{27} = +62,47^\circ$ ($CHCl_3$, $c=6,83$).

10.1.6. (-)(S)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butanol, (-)(S)-92⁷⁴⁾

Arbeitsvorschrift: analog 7.1.2

25,9 g (0,135 Mol) (+)(S)-91 wurden mit 5,4 g (0,135 Mol) LiAlH₄ in insgesamt 250 ml abs. Ether umgesetzt, nach dreistündigem Erwärmen unter Rückfluß hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausbeute: 23,1 g (96,2% d.Th.)

GC (40 m Marlophen, 130°C): 99,8% chem.rein

Mp : 100-102°C

Lit.⁷⁴⁾: Mp = 96°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 2,29° (CHCl₃, c=6,001)

Lit.⁷⁴⁾: $[\alpha]_D^{25}$ = + 2,38 (CHCl₃, c=5,998)

IR (Paraffin) : 3300/3220/3180/3160/3130/(2950)/(2920)/(1450)/1390/1370/
1260/1230/1150/1090/1045/995/900/795/730/700 cm⁻¹

10.1.7. (S)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butanol-p-toluolsulfonat, (S)-94

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.6

23,1 g (0,13 Mol) (-)(S)-92 wurden in 250 ml trockenem Pyridin mit 29,1 g (0,15 Mol) Tosylchlorid umgesetzt. Nach 50 h war die Reaktion vollständig abgelaufen (Kontrolle im IR durch Aufarbeiten kleiner Proben). Man hydrolysierte mit 420 g Eis und 360 g konz. HCl und arbeitete analog 6.1.6 auf.

Ausbeute : 43,1 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung zu 10.1.8 eingesetzt wurde.

IR (Paraffin): 3080/3050/3020/(2950)/(2910)/(2850)/(1380)/1350/1260/
1190/1175/1095/1020/950/860/820/810/790/780/720/665 cm⁻¹

10.1.8. (S)-1-Azido-3,3-dimethyl-2-phenylbutan, (S)-95

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.7

43,1 g (0,13 Mol) (+)-94 und 14,1 g (0,2 Mol) NaN₃ in 500 ml DMSO wurden 50 h bei 80°C umgesetzt (Fortschreiten der Reaktion wurde im IR verfolgt), anschließend in 2,5 l Eiswasser gegossen und nach 6.1.7 aufgearbeitet.

Ausbeute : 24,5 g Rohprodukt, ungereinigt eingesetzt zu 10.1.9

IR (Paraffin): 3060/3040/3020/(2960)/2880/(2860)/2100/1350/1260/1190/
1175/1095/1020/950/860/820/810/790/780/720/665 cm⁻¹

10.1.9. (-)(S)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-1-butylamin, (-)(S)-96

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.8

24,6 g (0,12 Mol) (S)-95 wurden mit 5,8 g (0,15 Mol) LiAlH_4 in 100 ml Ether umgesetzt, das erhaltene Rohprodukt zusammen mit der aus einer Soxhlett-Extraktion der Lithiumsalze gewonnenen Fraktion über eine 10 cm Vigreux-Kolonnen destilliert.

Ausbeute : 14,95 g (64,9% d.Th., bezogen auf eingesetztes (-)(S)-95)

BP_{25} : 138°C

GC (65 m CW + KOH, 120°C): 99,7% chem.rein

α_D^{27} : - 1,604° (unv, l=0,1)

IR (Film) : 3350/3260/3070/3040/3010/2940/2890/2860/1600/1485/1470/1445/
1390/1360/1220/1070/990/830/785/765/725/695 cm^{-1}

NMR (CCl_4):

δ ppm	Signal	Integration	Anzahl
2,7	S		2H
2,55	S		2H
1,4	T	7	1H
2,9	D	7	2H
7,05	S		5H

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ (177,29)

ber.: C = 81,30%, H = 10,80%, N = 7,90%

gef.: C = 81,39%, H = 10,85%, N = 7,95%

10.2. Desaminierungsreaktionen

Arbeitsvorschrift: analog 6.4.1

Da keine neuen Aspekte durch Micelleffekte in diesem System zu erwarten waren, wurde nur eine Desaminierung unterhalb der CMC durchgeführt.

In diesem System lag die CMC bei $c = 0,11 \text{ Mol/l}$.

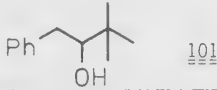
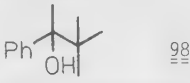
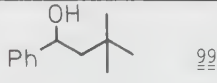
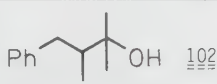
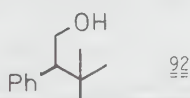
a) $c = 0,05 \text{ Mol/l}$

2,46 g (0,014 Mol) (S)-95 wurden mit verdünnter HCl auf 500 ml aufgefüllt und unter Zugabe von 1,8 g NaNO_2 in 10 ml Wasser und 2 ml EtOH desaminiert. Nach siebenstägiger Reaktionszeit waren 500 ml

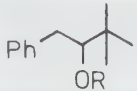
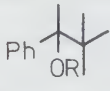
N₂ entstanden, die Reaktion wurde analog 6.4.1 aufgearbeitet.

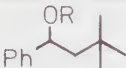
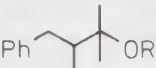
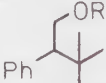
Analytisches GC : 40 m Marlophen, 105°C

Präparatives GC : 4,5 m Marlophen, 160°C

Produkt	Retentionszeit (min)		Chem.Reinh.der d. PGC abgetr.Prod.
	analytisch	präparativ	
	34,8	117	Aufgrund der geringen Menge an <u>101</u> wurden <u>101</u> u. <u>98</u> gemeins.abgetr. Verh.: 20,5:79,5%
	35,9	127	
	49,7	172	99,2%
	55,5	184	99,9%
	60,9	204	99,6%

Nach der gaschromatographischen Abtrennung wurden die Fraktionen mit 2-Acetoxypropionsäurechlorid verestert und im analytischen GC auf ihr stereochemisches Verhalten untersucht.

Produkt	Retentionszeit (min)	GC-Bedingungen
	S: 158,5 R: 162	40 m Marlophen 110°C
	R: 239,5 S: 247	

	S: 226 P: 409,1	40 m Marlophen 130°C
	R: 231 S: 236	40 m Marlophen 120°C
	S: 124 P: 127	40 m Marlophen 140°C

10.3. Darstellung der Vergleichssubstanzen

10.3.1. 3,3-Dimethyl-2-phenyl-2-butanol, 98 ⁹⁹⁾

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

0,5 g (0,02 Mol) Magnesium wurden mit 2,55g (0,02 Mol) Methyljodid und 2,5 g (0,016 Mol) 88 umgesetzt.

Destillation des Rohproduktes ergab:

Ausbeute : 2,05 g (76,3% d.Th.)

Bp₂₀ : 128-30°C

Lit. ¹⁰⁰⁾ : S_{C₂₀} = 124°C

NMR (CCl₄):

δ/ppm	Signal	Anzahl
0,9	S	9H
1,55	S	3H
1,6	S	1H
7,2	M	5H

10.3.2. 3,3-Dimethyl-1-phenyl-1-butanol, 99

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

0,5 g (0,02 Mol) Magnesium wurden in einer ausgeflämmten und mit Argon gespülten Apparatur nach Zugabe von 0,1 ml Methyljodid mit 3,0 g (0,02 Mol) 1-Brom-2,2-dimethylpropan und 1,7 g (0,016 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd umgesetzt.

Ausbeute : 1,7 g Rohprodukt, das für die Elementaranalyse durch PGC gereinigt wurde.

GC (40 m Marlophen, 105°C): 99,85% chem.rein

NMR (CCl₄) :

δ/ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
0,9	S		9H
1,6	M		2H
1,7	S		1H
4,75	Q (dd)	7	1H
7,25	S		5H

Elementaranalyse : C₁₂H₁₈O (178,28)

ber. : C = 80,85%, H = 10,18%

gef. : C = 80,75%, H = 10,24%

Herrn W. Henning danke ich für das Überlassen von 1-Brom-2,2-dimethylpropan.

Mehrere Versuche unter unterschiedlichen Bedingungen, optisch aktives 99 durch Umsetzen von Styroloxid mit tert.-Butylmagnesiumchlorid oder tert.-Butyllithium zu erhalten, ergaben nur 92 und 101.

99 entstand zu maximal 2,1% (siehe Schema XXVII).

10.3.3. 3,3-Dimethyl-1-phenyl-2-butanol, 101

Arbeitsvorschrift: analog 6.2.1

2,5 g (0,1 Mol) Magnesium und 9,3 g (0,1 Mol) tert.-Butylchlorid wurden in einer ausgeflämmten Apparatur (Argon) mit 4,8 g (0,04 Mol) 2-Phenylacetaldehyd umgesetzt, über Nacht gerührt und anschließend aufgearbeitet. Neben 101 entstanden auch 15% 2-Phenylethanol, die durch PGC entfernt wurden.

Ausbeute : 4,6 g Rohprodukt

NMR (CCl₄) :

δ/ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
0,9	S		9H
1,2	S		1H
2,3	Q (dd)	12 11	1H
2,8	Q (dd)	12 2	1H

3,2	Q (dd)	$\frac{2}{11}$	1H
7,1	S		5H

10.3.4. (-)(R)-2,3-Dimethyl-4-phenyl-2-butanol, (-)(R)-102

10.3.4.1. 2-Methyl-3-phenylpropionsäure, 103

19,5 g (0,12 Mol) 2-Methylzimtsäure wurden in 350 ml 80%-igem Methanol unter Zusatz von 1,8 g Pd/C in einer Hydrierapparatur 3 h bei 1 atm geschüttelt. Insgesamt wurden 2,8 l Wasserstoff absorbiert. Anschließend saugte man das Reaktionsgemisch über Cellulose ab, entfernte das Lösungsmittel am Rotavapor und setzte 103 ohne weitere Reinigung zu 10.3.4.2 ein. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde NMR-spektroskopisch untersucht.

Ausbeute : 19,5 g (98,9% d.Th.)

10.3.4.2. (-)(R)-2-Methyl-3-phenylpropionsäure, (-)(R)-103

19,5 g (0,12 Mol) 103 wurden mit 14,6 g (0,12 Mol) (+)-2-Phenylethylamin in der Siedehitze in 500 ml 80%-igem Ethanol umgesetzt, die beim Abkühlen erhaltenen Kristalle ohne weiteres Trocknen noch viermal umkristallisiert. Anschließend wurde die Säure durch Schütteln mit 2n-HCl freigesetzt, die wäßrige Phase dreimal ausgeethert, die vereinigten Etherphasen über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und die Säure destilliert.

Ausbeute: 2,75 g (14% d.Th., bezogen auf eingesetzte Säure)

$Bp_{0,1}^{25}$: 98-100°C

Lit.¹⁰²⁾ : $Bp_{0,22}^{22} = 111^{\circ}C$

$[\alpha]_D^{25}$: - 17,96° (unv, l=1)

Lit.⁷⁶⁾ : $[\alpha]_D^{22} = - 24,56^{\circ}$ (unv, l=1)

Bei Vergleich mit dem Literaturdrehwert findet man also eine optische Reinheit von 61,2% für (-)(R)-103.

10.3.4.3. (R)-2-Methyl-3-phenylpropionsäuremethylester, 104¹¹⁷⁾

2,75 g (0,017 Mol) (-)(R)-103 wurden in 20 ml Methanol/Wasser (10:1) solange mit Diazomethanol¹⁰³⁾ versetzt, bis eine gelbe Färbung er-

halten blieb. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit 30 ml Ether aufgenommen, mit verdünnter NaOH und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und der Ether am Rotavapor entfernt.

Ausbeute : 1,91 g (63,8% d.Th.)

GC (40 m Marlophen, 105°C): 99,1% chem. rein

10.3.4.4. (-)(R)-102

Arbeitsvorschrift: analog 6.1.2

1,91 g (0,01 Mol) (R)-104 wurden mit 3,9 g (0,028 Mol) Methyljodid und 0,7 g (0,028 Mol) Magnesium umgesetzt. Zur Drehwertbestimmung wurde (-)(R)-102 durch PGC getrennt.

Ausbeute : 1,25 g (70,0% d.Th.)

GC (40 m Marlophen, 105°C): 99,3% chem.rein

$\alpha_D^{23} = -19,55^\circ$

NMR (CCl_4):

δ/ppm	Signal	J/Hz	Anzahl
0,8	D	6,5	3H
1,2	S		6H
1,35	S		1H
2,2	M	3 11	2H
3,05	Q (dd)		1H
7,1	S		5H

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ (178,28)

ber.: C = 80,85%, H = 10,18%

gef.: C = 80,77% H = 10,21%

10.3.5. 2,2-Dimethylpropionsäurephenylester ¹⁰⁴⁾

2 g (0,02 Mol) Phenol in 15 ml Pyridin wurden unter Eiskühlung mit 2,2-Dimethylpropionsäurechlorid versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde in 100 g Eis und 100 g konz. HCl geschüttet, die wäßrige Phase mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen über MgSO_4 getrocknet und weitgehend eingengt.

Zum NMR-Vergleich wurde das Produkt präparativ abgetrennt.

10.3.6. 2-Methyl-3-phenyl-2-pentanol, 113

Ausgehend von 3,3 g (0,02 Mol) 2-Phenylbuttersäure wurde zunächst analog 10.3.4.3. mit Diazomethan der Methylester gebildet, der dann in einer Grignardreaktion weiter umgesetzt wurde.

2,9 g (0,016 Mol) 2-Phenylbuttersäuremethylester wurden analog 6.1.2 mit 0,95 g (0,04 Mol) Magnesium und 5,6 g (0,04 Mol) Methyljodid umgesetzt, nach üblicher Aufarbeitung für analytisch-gaschromatographische Zwecke eingesetzt.

11. Methoden zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit

11.1. Darstellung der optisch aktiven Reagentien

11.1.1. 2-Acetoxypropionsäurechlorid ⁸⁰⁾

11.1.1.1. 2-Hydroxypropionsäure

20 g (0,156 Mol) 2-Hydroxypropionsäureethylester ($\alpha_{545}^{22} = -11,89^{\circ}$) wurden mit 8 g (0,2 Mol) NaOH in 9 ml Wasser 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Wasser wurde am Rotavapor entfernt, der Rückstand unter Eiskühlung vorsichtig mit konz. HCl angesäuert.

Nach der Zugabe von je 50 ml Aceton und Isopropylether wurde solange MgSO_4 zugegeben, bis die Lösung trocken erschien, d.h. das MgSO_4 feinkörnig blieb. Die Salze wurden abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

Ausbeute : 10,1 g (72% d.Th.)

11.1.1.2. 2-Acetoxypropionsäure

10,1 g (0,11 Mol) 2-Hydroxypropionsäure wurden mit 24 g (0,31 Mol) Acetylchlorid versetzt und 3 h bei 80°C gerührt. Danach wurde im Vakuum über eine 10 cm Vigreux-Kolonne fraktioniert.

Ausbeute : 12,5 g (86% d.Th.)

Bp_2 : 94°C

11.1.1.3. 2-Acetoxypropionsäurechlorid

12,5 g (0,095 Mol) 2-Acetoxypropionsäure wurden mit 17,8 g (0,15 Mol) Thionylchlorid versetzt und 14 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Rotavapor abgezogen, der Rückstand über eine 10 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute : 10,4 g (72,8% d.Th.)

Bp₁₂ : 64°C

Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit wurden 0,1 g (0,007 Mol) (S)-2-Acetoxypropionsäurechlorid mit 0,029g (0,004 Mol) (-)-2-Butanol ($\alpha_D^{27} = -12,37^\circ \hat{=} 91,5\%$ opt.rein) in 2 ml Pyridin umgesetzt.

Aufarbeitung erfolgte analog 11.2.1. Gaschromatographische Untersuchung der gebildeten diastereomeren Ester ergab eine enantiomere Reinheit von 87,8%.

11.1.2. N-Trifluoracetyl-(S)-Prolylchlorid ¹⁰⁵⁾

Zu 1,15 g (0,01 Mol) L-Prolin wurden 4 ml Trifluoressigsäureanhydrid gegeben. Die Temperatur wurde dabei auf - 10°C gehalten. Nach 10 min. wurde auf Raumtemperatur erwärmt und noch 2 h gerührt.

Anschließend wurde mit trockenem Benzol (50 ml) und 15 ml Thionylchlorid versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid und das Benzol wurden am Rotavapor entfernt, der Rückstand in trockenem Methylenchlorid gelöst und im Meßkolben auf 50 ml aufgefüllt.

Gehalt : ca. 1 mmol/5ml

Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit wurden 3 ml N-TFA-Prolylchloridlösung mit 0,037 g (0,005 Mol) (-)-2-Butanol in 1 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog 11.2.2.

Die gaschromatographische Untersuchung der Ester ergab eine enantiomere Reinheit von 93,3%.

11.1.3. α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylelessigsäurechlorid ¹⁰⁶⁾

5,1 g α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylelessigsäure (MTPA) wurden mit 9,3 ml frisch destilliertem Thionylchlorid und 0,2 g NaCl 50 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Überschuß an Thionylchlorid am Rotavapor abgezogen, der Rückstand fraktioniert destilliert.

Ausbeute : 4,9 g (89,5% d.Th.)

Bp₁ : 54-6°C

Lit.¹⁰⁶): Bp₁ = 54-6°C

Umsetzung mit 2-Butanol analog 11.1.1.3 ergab für das Säurechlorid eine enantiomere Reinheit von 89,4%.

11.2. Umsetzung zu den diastereomeren Estern bzw. Amiden

11.2.1 2-Acetoxypropionsäurechlorid

10-50 mg Alkohol bzw. Amin in 2 ml trockenem Pyridin wurden jeweils mit der zweifachen Menge an 2-Acetoxypropionsäurechlorid versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend goß man die Reaktionslösung in eine Mischung aus 5 g Eis und 5 g konz. HCl, schüttelte dreimal mit je 5 ml Ether aus und wusch die Etherauszüge mit 1n-HCl und verdünnter NaHCO₃-Lösung. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotavapor weitgehend abgezogen, der Rückstand im analytischen GC untersucht.

11.2.2. N-TFA-prolylchlorid

10-50 mg Alkohol bzw. Amin in 1 ml trockenem Pyridin wurden mit 2-3 ml N-TFA-prolylchloridlösung umgesetzt und analog 11.2.1 aufgearbeitet.

11.2.3. MTPA-Cl

In einem ausgeflämmten Reagenzglas wurden durch ein Septum nacheinander 300 µl trockenes Pyridin, 35 µl MTPA-Cl, 300 µl CCl₄ und 10 mg des zu untersuchenden Alkohols bzw. Amins eingespritzt. Nach 1 h wurden 10 µl 3-Dimethylamino-1-propylamin zugegeben, mit etwas Ether versetzt, die Reaktionslösung mit verdünnter HCl ausgeschüttelt, mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und weitgehend eingeeengt. Die Untersuchung erfolgte analog 11.2.1.

12. Literaturverzeichnis

- 1) W.Kirmse, Carbene, Carbenoide und Carbenanalogue, Chem.Taschenbücher 7, Verlag Chemie, 1969
- 2) G.A.Olah, E.B.Baker, J.C.Evans, J.S.McIntyre, I.J.Bastien, J.Amer.Chem.Soc. 86, 1360 (1964)
G.A.Olah, M.B.Comisarow, C.A.Cupas, C.U.Pittman Jr., J.Amer.Chem.Soc. 87, 2997 (1965)
- 3) G.A.Olah, Angew.Chem. 85, 183-234 (1973)
- 4) J.Keating, P.Skell in Carbonium Ions, Vol.II, S.573, Wiley-Interscience, New York 1970
L.Friedman in Carbonium Ions, Vol.II, S.655, Wiley-Interscience, New York 1970
- 5) W.Kirmse, Angew.Chem. 88, 273-310 (1976)
- 6) W.Kirmse, P.Feyen, Chem.Ber. 108, 71 (1975)
- 7) D.J.Cram, J.E. McCarty, J.Amer.Chem.Soc. 79, 2866 (1975)
- 8) A.Streitwieser Jr., J.Org.Chem. 22, 861 (1957)
- 9) J.H.Ridd, Quart.Rev. 15, 418 (1961)
- 10) W.Kirmse, H.A.Rinkler, Ann.Chem. 707, 57 (1967)
- 11) W.Kirmse, H.J.Ratajczak, G.Rauleder, Chem.Ber. 110, 2290-2305 (1977)
- 12) R.A.Moss, C.J.Talkowski, D.W. Reger, C.E.Powell, J.Amer.Chem.Soc. 95, 5215 (1973)
- 13) W.Kirmse, W.Grubner, J.Knist, Chem.Ber. 106, 1376 (1973)
- 14) R.B.Woodward, R.Hoffmann, Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie, S.118, Verlag Chemie, 1970
- 15) G.D.Sargent in Carbonium Ions, Vol.III, S.1099, Wiley-Interscience, New York 1972
G.A.Olah, Acc.Chem.Res. 9, 41 (1976)
- 16) H.C.Brown, Tetrahedron 32, 179 (1976)
- 17) J.D.Roberts, J.A.Yancey, J.Amer.Chem.Soc. 74, 5943 (1952)
J.D.Roberts, M.Halman, J.Amer.Chem.Soc. 75, 5759 (1953)
- 18) P.S.Skell, J.Starner, J.Amer.Chem.Soc. 82, 2971 (1960)
s.a. C.J.Collins, Chem.Rev. 69, 543 (1969)
- 19) M.S.Silver, J.Amer.Chem.Soc. 82, 2971 (1960)
- 20) C.C.Lee, J.E.Kruger, E.W.Wong, J.Amer.Chem.Soc. 87, 3986 (1965)
- 21) K.Streit, Diplomarbeit Bochum 1976
- 22) C.Prolingheuer, Dissertation Bochum 1978

- 23) R.L.Baird, A.A.Aboderin, Tetrahedron Lett. 1963, 235
R.L.Baird, A.A.Aboderin, J.Amer.Chem.Soc. 86, 252 (1964)
- 24) L.Radom, J.A.Pople, P.Schleyer, J.Amer.Chem.Soc. 96, 599 (1974)
- 25) P.L.Bischof, M.J.S.Dewar, J.Amer.Chem.Soc. 97, 2278 (1975)
- 26) M.Saunders, P.Vogel, E.Hagen, J.Rosenfeld, Acc.Chem.Res. 6, 53 (1973)
- 27) W.Kirmse, W.Gruber, Chem.Ber. 104, 1795 (1971)
- 28) A.G.Meek, Z.Z.Martin, H.A.Nadworny, M.S.Silver, J.Org.Chem. 41, 323 (1976)
- 29) G.J.Karabatsos, M.Anand, D.O.Rickter, S.Meyerson, J.Amer.Chem.Soc. 92, 1254 (1970)
- 30) W.Kirmse, D.Krause, Chem.Ber. 108, 1855 (1975)
- 31) s.a. J.L.Fry, G.J.Karabatsos in Carbonium Ions, Vol.II, S.532, Wiley-Interscience, New York 1970
- 32) G.Rauleder, Dissertation Bochum 1974
- 33) B.Günther, Dissertation Bochum 1978
- 34) P.A.Levine, R.E.Marker, J.Biol.Chem. 98, 1 (1932)
- 35) S.Ställberg, E.Stenhagen, Arkiv Kemi 24B, Nr. 9 (1947)
23A, Nr.15 (1947)
- 36) W.Kirmse, J.Knist, H.J.Ratajczak, Chem.Ber. 109, 2296 (1976)
- 37) J.Kenyon, R.S.Airs, M.P.Balfe, J.Chem.Soc. 1942, 18
- 38) P.A.Levine, W.Rothen, J.Biol.Chem. 120, 769 (1938)
- 39) W.Klyne, Progress in Stereochemistry I, 195, London 1954
- 40) J.A.Holliday, N.Polgar, J.Chem.Soc. 1957, 2934
- 41) J.Kenyon, R.Poplett, J.Chem.Soc. 1945, 273
- 42) T.D.Steward, D.Lipkin, J.Amer.Chem.Soc. 61, 3297 (1939)
- 43) W.Kirmse, H.Arold, Chem.Ber. 103, 23 (1970)
- 44) J.T.Keating, P.S.Skell in Carbonium Ions, Vol.II, S.587, Wiley-Interscience, New York 1970
- 45) C.J.Collins, Advan.Phys.Org.Chem., Vol.2, 1 (1961)
- 46) B.M.Benjamin, H.J.Schaeffer, J.Amer.Chem.Soc. 79, 6160 (1957)
- 47) B.M.Benjamin, C.J.Collins, J.Amer.Chem.Soc. 83, 3662 (1961)
- 48) M.Raper, J.Chem.Soc. 1923, 2557
- 49) J.S.Birthwistle, K.Lee, J.D.Morrison, H.S. Mosher, W.A.Sanderson, J.Org.Chem. 29, 37 (1964)
- 50) J.B.Cohen, J.Marshall, H.E.Woodman, J.Chem.Soc. 107, 887 (1915)
- 51) E.L.Eliel, J.P.Freeman, J.Amer.Chem.Soc. 74, 923 (1952)
- 52) P.A.Levine, R.E.Marker, W.Rothen, J.Biol.Chem. 100, 589 (1933)

- 53) W.R.Brode, M.S.Raasch, J.Amer.Chem.Soc. 64, 1449 (1942)
- 54) P.A.Levane, R.E.Marker, J.Biol.Chem. 103, 373 (1933)
- 55) P.A.Levane, M.Walti, J.Biol.Chem. 90, 81 (1931)
- 56) P.A.Levane, G.Stevens, J.Biol.Chem. 89, 471 (1930)
- 57) P.A.Levane, R.E.Marker, J.Biol.Chem. 97, 379 (1932)
- 58) P.A.Levane, R.E.Marker, W.Rothen, J.Biol.Chem. 120, 777 (1937)
- 59) E.J.Snyder, J.Amer.Chem.Soc. 91, 5118 (1969)
- 60) P.Feyen, Dissertation Bochum 1974
- 61) W.Gruber, Dissertation Marburg 1970
- 62) D.J.Cram, P.Haberfield, J.Amer.Chem.Soc. 83, 2354 (1961)
- 63) D.J.Cram, J.Allinger, J.Amer.Chem.Soc. 76, 4516 (1954)
- 64) W.A.Bonner, T.W.Greenlee, J.Amer.Chem.Soc. 81, 3336 (1959)
- 65) P.A.Levane, L.A.Mikeska, K.Passoth, J.Biol.Chem. 88, 27 (1930)
- 66) J.Kenyon, S.M.Partridge, J.Chem.Soc. 1936, 128
- 67) P.A.Levane, G.Stevens, J.Biol.Chem. 87, 375 (1930)
- 68) P.A.Levane, M.Walti, J.Biol.Chem. 94, 367 (1931)
- 69) S.Mitsui, Chem.a.Ind. 1964, 233
- 70) A.G.Davies, J.Kenyon, L.W.F.Salamê, J.Chem.Soc. 1957, 3148
- 71) Y.Sugi, S.Mitsui, Bull.Chem.Soc.Japan 43, 564 (1970)
- 72) W.Kirmse, H.Arold, Chem.Ber. 104, 1800 (1971)
- 73) C.Aaron, D.Dull, J.L.Schmiegél, D.Jaeger, Y.Ohashy, H.S.Mosher, J.Org.Chem. 32, 2979 (1967)
- 74) D.R.Clark, H.S.Mosher, J.Org.Chem. 35, 1114 (1970)
- 75) D.Brouwer, Progr.Phys.Org.Chem., Vol.9, 207 (1972)
- 76) N.S.Hjelte, Acta Chem.Scand. 15, 1200 (1961)
- 77) V.Prelog, H.Scherrer, Helv.Chim.Acta 42, 2227 (1959)
- 78) analog: D.N.Robertson, J.Chem.Soc. 1960, 931
- 79) analog: Organikum, S.555, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973
- 80) C.M.Bean, J.Kenyon, H.Phillips, J.Chem.Soc. 1936, 307
- 81) E.J.Corey, J.W.Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647
- 82) Handbook of Chemistry and Physics, The Chem.Pubber Co., 1973-4
- 83) analog: Organikum, S.547, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973
- 84) analog: L.Birkhofer, Chem.Ber. 97, 2196 (1964)
- 85) P.A.Levane, L.A.Mikeska, J.Biol.Chem. 84, 575 (1929)
- 86) analog: J.Weinstock, J.Org.Chem. 26, 3511 (1961), s.a.Organikum, S.624
- 87) L.H.Baldinger et al., J.Amer.Chem.Soc. 55, 2851 (1933).
- 88) H. Phillips, J.Chem.Soc. 123, 24 (1923)

- 89) A.Klages et al., Chem.Ber. 36, 621 (1903)
- 90) A.Klages et al., Chem.Ber. 37, 2312 (1904)
- 91) M.Hanack, R.Hähnle, Chem.Ber. 95, 191 (1962)
- 92) G.Vavon, B.Angelo, Compt.Rend. 224, 1435 (1947)
- 93) analog: Organikum, S.354, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973
- 94) E.A.Hill, J.Org.Chem. 31, 20 (1966)
- 95) analog: J.E.Dubois, M.Boussu, Tetrahedron Lett. 1970, 2523
- 96) analog: C.R.Johnson, G.A.Dutra, J.Amer.Chem.Soc. 95, 7777 (1973)
- 97) J.B.Conant, A.H.Blatt, J.Amer.Chem.Soc. 50, 551 (1928)
- 98) S.Winstein, B.K.Morse, J.Amer.Chem.Soc. 74, 1133 (1952)
- 99) P.Lucas, Compt.Rend. 150, 1058 (1910)
- 100) B.B.Corson, N.E.Thiefenthal, W.E.Reilly, J.Org.Chem. 21, 584 (1956)
- 101) Analog: L.Gattermann, T.Wieland, Die Praxis des org.Chemikers, S.329-32
De Gruyter-Verlag, Berlin 1962
- 102) A.W.Schrecker, J.Org.Chem. 22, 33 (1957)
- 103) Darstellung siehe Organikum, S.598
- 104) analog: Organikum, S.446, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973
- 105) W.E.Pereira Jr., B.Halpern, Aust.J.Chem. 25, 667 (1972)
- 106) J.A.Dale, D.L.Dull, H.S.Mosher, J.Org.Chem. 34, 2543 (1969)
- 107) E.Frankland, B.F.Duppa, Ann.Chem. 138, 204 (1866)
- 108) D.Duveen, J.Kenyon, Bull.Soc.Chim.France, [5], 5, 1120 (1938)
Fourneau, Tiffeneau, Compt.Rend. 145, 437 (1907)
- 109) M.Hauriot, L.Boureault, Bull.Soc.Chim.France, [3], 1, 550 (1889)
- 110) E.J.Jones, Ann.Chem. 226, 287 (1884)
- 111) F.C.Whitmore, F.Johnston, J.Amer.Chem.Soc. 60, 2265 (1938)
- 112) D.Völker, Chem.Ber. 8, 1017 (1875)
- 113) F.Hovorka, H.P.Lankelma, J.Schneider, J.Amer.Chem.Soc. 62, 1097 (1940)
- 114) M.A.Mailhe, Compt.Rend. 172, 1108 (1921)
- 115) H.Hock, S.Lang, Chem.Ber. 77/79, 257, 262 (1944/46)
- 116) S.Siegel, J.Boger, J.Amer.Chem.Soc. 73, 3237 (1951)
- 117) L.W.Jones, E.S.Wallis, J.Amer.Chem.Soc. 48, 175 (1926)

LEBENS LAUF

Name : Karin Loosen, geb. Streit

Geboren : 26.03.1952 in Duisburg

Eltern : Hermann und Anneliese Streit, geb. Comes

Familienstand : verheiratet seit September 1977

Schulausbildung: April 1958 - April 1962 Franklin-Volksschule in
Duisburg-Laar
April 1962 - Juni 1971 Käthe-Kollwitz-Gymnasium in
Duisburg-Ruhrort
4.06.1971 Abitur

Studium : Beginn: November 1971
Vordiplom: April 1974
Diplom: 12.11.1976
stud. Hilfskraft seit September 1976
wiss. Hilfskraft seit Dezember 1978

